

UNIVERSITÉ DE PARIS

FACULTÉ DE PHARMACIE

Année scolaire 1943-1944.

Série U, N° 93.

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE DE L'IBOGA

TABERNANTHE IBOGA H. Bn (Apocynacées)

THÈSE

Pour l'obtention du Diplôme de Docteur de l'Université de Paris
(Pharmacie)

Présentée et soutenue le 10 Octobre 1944

PAR

JEAN DELOURME-HOUDÉ

PHARMACIEN

JURY { MM. EM. PERROT, Président;
M. MASCRÉ, Professeur;
R. PARIS, Maître de Conférences.

PARIS

ANG^{re} IMPRIMERIE DE LA COUR D'APPEL

4, RUE CASSETTE, 4

1944

UNIVERSITÉ DE PARIS

FACULTÉ DE PHARMACIE

Année scolaire 1943-1944.

Série U, N° 93.

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE DE L'IBOGA

TABERNANTHE IBOGA H. Bn (Apocynacées)

THÈSE

Pour l'obtention du Diplôme de Docteur de l'Université de Paris
(Pharmacie)

Présentée et soutenue le 10 Octobre 1944

PAR

JEAN DELOURME-HOUDÉ

PHARMACIEN

JURY

{ MM. EM. PERROT, Président;
M. MASCRÉ, Professeur;
R. PARIS, Maître de Conférences.

PARIS

ANC^{ne} IMPRIMERIE DE LA COUR D'APPEL

1, RUE CASSETTE, 1

1944

PERSONNEL DE LA FACULTÉ DE PHARMACIE

ADMINISTRATION

MM. DAMIENS, *Doyen*, O. ✱, ☉ I.
SOMMELET, *Assesseur*, ✱, ☉ I.
H.-J. LIONNET, *Secrétaire*, ☉ I.

PROFESSEURS :

MM. DAMIENS, O. ✱, ☉ I.	Chimie minérale.
SOMMELET, ✱, ☉ I.	Chimie organique.
FABRE, ✱, ☉ I.	Toxicologie.
DELABY, ✱, ☉ I.	Pharmacie chimique.
PICON, ✱, ☉ I.	Physique.
MASCRÉ, ✱, ☉ I.	Histoire naturelle des médicaments simples d'origine végétale.
BACH, ✱, ☉ I.	Botanique générale.
FLEURY, ☉ I.	Chimie biologique.
RÉGNIER, ☉ I.	Microbiologie.
JANOT, ☉ A.	Pharmacie galénique.
CHARONNAT, ☉ I.	Chimie analytique.
VALETTE, ☉ A.	Zoologie appliquée.

Doyens honoraires : MM. RADAIS, O. ✱, ☉ I. — GUÉRIN, O. ✱, ☉ I.

Professeurs honoraires :

MM. DELÉPINE, O. ✱, ☉ I. et LEBEAU, O. ✱, ☉ I., Membres de l'Institut.
PERROT, C. ✱, ☉ I., COUTIÈRE, O. ✱, ☉ I., BOUGAULT, O. ✱, ☉ I.,
LUTZ, ✱, ☉ I., GORIS, O. ✱, ☉ I., HÉRISSEY, O. ✱, ☉ I., LAUNOY, O. ✱, ☉ I.

MAITRES DE CONFÉRENCES :

MM. BEDEL, ✱, ☉ I.	Minéralogie; Législation et Déontologie pharmaceutiques.
GUILLOT	Sciences physiques et chimiques.
PARIS	Sciences naturelles.
GAUTIER, ☉ A.	Sciences physiques.
RAOUL	Sciences naturelles.
DAVID	Sciences naturelles.

CHEFS DES TRAVAUX PRATIQUES :

MM. DOMANGE, ☉ A., trav. pratiques de 1 ^{re} année.	Chimie générale et pharmaceutique.
GAUTIER, travaux pratiques de 2 ^e et 3 ^e années.	Chimie analytique.
CORRIEZ, ☉ A.	Physique.
COURTOIS	Chimie biologique, Bromatologie et Pharmacie chimique.
CRÉTÉ	Micrographie.

Bibliothécaire en Chef : M. GARNIER, ☉ A.

Bibliothécaire : M^{lle} LAVAUD, ☉ A.



A MONSIEUR LE PROFESSEUR EM. PERROT

COMMANDEUR DE LA LÉGION D'HONNEUR
PRÉSIDENT DE L'ACADÉMIE DE MÉDECINE
VICE-PRÉSIDENT DE L'ACADÉMIE D'AGRICULTURE
MEMBRE DE L'ACADÉMIE DES SCIENCES COLONIALES

Qui m'a fait le grand honneur de présider
le Jury de cette Thèse.

*Hommage de vive gratitude et témoignage
de profond respect.*

A MONSIEUR LE PROFESSEUR M. MASCRÉ

CHEVALIER DE LA LÉGION D'HONNEUR
PHARMACIEN-CHEF DE L'HÔPITAL SAINT-ANTOINE

Qui a bien voulu diriger nos travaux.

*Témoignage de profonde gratitude et de
respectueuse reconnaissance.*

A MONSIEUR R. PARIS

MAITRE DE CONFÉRENCES DE LA FACULTÉ DE PHARMACIE
DE PARIS

Qui a accepté de diriger, puis de juger
notre travail.

Hommage de bien sincère reconnaissance.

A MON GRAND-PÈRE

A. HOUDÉ

A MON PÈRE

M. DELOURME

In memoriam.

A MA MÈRE

A MA FEMME

Témoignage de ma profonde affection.

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE DE L'IBOGA

TABERNANTHE IBOGA H. Bn (Apocynacées).

INTRODUCTION

Depuis des millénaires, les hommes ont cherché la possibilité d'exalter artificiellement leurs forces physiques et morales et même de se mettre dans un certain état d'euphorie leur permettant de lutter plus efficacement contre les difficultés de la vie et d'en oublier les tristesses.

Les peuplades primitives des régions chaudes du globe, en butte à un climat particulièrement pénible et à une nature peut-être plus hostile, ont trouvé dans cette nature même la source de ces excitants physiques et psychiques qui leur étaient si nécessaires et qui sont devenus presque toujours de précieux et d'indispensables médicaments.

C'est ainsi que sont employés depuis longtemps comme « toniques » le Café, le Thé, le Maté, la Kola, le Guarana, le Yocco, les Strychnées, le Cat (*Catha edulis* Forsk.), le Nyando (*Alchornea floribunda* Müll.). Sous cette dénomination générale, ils ont cependant chacun leurs vertus propres. Quant à la Coca américaine, non seulement elle permet à ceux qui l'emploient de résister à de grandes fatigues, mais elle leur communique une ivresse spéciale, conduisant malheureusement à des intoxications.

Les indigènes de l'Afrique équatoriale, dépourvus de Coca, ont

trouvé dans l'Iboga, dont ils mâchent les racines, une drogue d'action très comparable.

Ce simple rapprochement permettait de penser que son étude serait intéressante. Aussi les chercheurs européens ne se firent-ils pas faute de l'entreprendre. Après DYBOWSKI et LANDRIN, et HALLER et HECKEL, qui en isolèrent en 1901 un alcaloïde cristallisé, l'ibogaïne, PHISALIX, LAMBERT, POUCHET et CHEVALIER commencèrent son étude physiologique. Peu après, A. LANDRIN réunissait dans sa Thèse de Doctorat en Médecine les notions qu'on avait de l'Iboga à cette époque. Plus récemment, cette drogue a fait l'objet de différentes notes de RAYMOND-HAMET.

Malgré tous ces travaux, les connaissances sur l'Iboga restaient incomplètes. En dehors du problème des origines botaniques de la drogue, son étude chimique méritait d'être reprise, en particulier la recherche des principes actifs dans les différentes parties de la plante, l'extraction, le fractionnement des alcaloïdes, la constitution de ceux-ci. Parallèlement, on pouvait penser apporter de nouvelles précisions au point de vue de son action physiologique.

Le Laboratoire des Hautes Etudes, dirigé par M. le Professeur EM. PERROT, et le Laboratoire de Matière Médicale de la Faculté de Pharmacie de Paris s'étaient déjà intéressés à cette question. C'est ainsi qu'en 1933, M. le Professeur EM. PERROT avait chargé le regretté Pharmacien Colonel LAFFITE, alors Pharmacien Commandant à Brazzaville, de la récolte et de l'envoi d'échantillons d'Iboga. Ceux-ci ont constitué une partie des matériaux utilisés pour ce travail.

En possession d'un certain nombre d'autres échantillons — malheureusement, en raison des circonstances, moins nombreux que nous ne pouvions l'espérer — nous avons entrepris, sur les conseils de nos Maîtres, de rassembler les connaissances acquises sur l'Iboga et de les compléter par des recherches personnelles.

M. le Professeur EM. PERROT, président de l'Académie de Médecine, membre de l'Académie d'Agriculture et de l'Académie des Sciences Coloniales, a daigné nous faire le grand honneur de présider le Jury de notre Thèse. Nous lui exprimons ici nos sentiments de vive reconnaissance et de profond respect.

M. le Professeur M. MASCRÉ, pharmacien-chef de l'hôpital Saint-Antoine, a bien voulu nous accueillir dans ses Laboratoires

et diriger notre travail. C'est en profitant de sa grande expérience et de ses précieux conseils que nous avons pu mener à bien nos recherches. Nous le prions de croire à notre respectueuse gratitude et à tous nos remerciements.

M. R. PARIS, maître de conférences à la Faculté de Pharmacie, a accepté de faire partie du jury de cette Thèse. Il nous a toujours réservé l'accueil le plus cordial et nous lui devons maintes critiques et suggestions judicieuses, en particulier dans le domaine de la chimie végétale. Nous lui exprimons ici notre vive reconnaissance.

Que M. le Docteur R. WEITZ, assistant de la Chaire de Matière Médicale, veuille croire à notre sincère reconnaissance pour son aide spontanée et bienveillante. Nous avons souvent fait appel à sa vaste érudition dans le domaine de la bibliographie.

Enfin, nous ne saurions passer sous silence le précieux concours qui nous a été apporté par M. CRÉTÉ, chef des travaux pratiques de Micrographie de la Faculté de Pharmacie; qu'il veuille bien trouver ici l'expression de nos remerciements très amicaux.

PLAN DU TRAVAIL

Pages.

INTRODUCTION	1
------------------------	---

PREMIÈRE PARTIE

ÉTUDE BOTANIQUE

CHAPITRE PREMIER. — Place des <i>Tabernanthe</i> et des falsifications du <i>Tabernanthe Iboga</i> H. Bn. dans la classification des Apocynacées.	7
CHAPITRE II. — Le genre <i>Tabernanthe</i>	11
CHAPITRE III. — Différentes espèces de <i>Tabernanthe</i>	16
CHAPITRE IV. — Étude morphologique et histologique du <i>Tabernanthe Iboga</i> H. Bn.	33
CHAPITRE V. — Falsifications de l' <i>Iboga</i>	49

DEUXIÈME PARTIE

ÉTUDE CHIMIQUE

CHAPITRE PREMIER. — Recherches chimiques antérieures	66
CHAPITRE II. — Essais préliminaires.	70
CHAPITRE III. — Extraction et fractionnement des alcaloïdes des racines d' <i>Iboga</i>	77
CHAPITRE IV. — Etude de l' <i>ibogaïne</i> cristallisée.	87
CHAPITRE V. — <i>Tabernanthine</i> cristallisée.	98
CHAPITRE VI. — Dosages comparés des alcaloïdes totaux des racines d' <i>Iboga</i> par différentes méthodes. Application aux préparations galéniques de la drogue	104

TROISIÈME PARTIE

ÉTUDE PHARMACODYNAMIQUE

	Pages.
CHAPITRE PREMIER. — Emplois indigènes de l'Iboga	112
Utilisations thérapeutiques	114
CHAPITRE II. — Travaux antérieurs	115
CHAPITRE III. — Recherches personnelles :	
Essais de toxicité	124
Action physiologique	126
Conclusions de l'étude pharmacologique	151
CONCLUSIONS	153
INDEX BIBLIOGRAPHIQUE	157

PREMIÈRE PARTIE

ÉTUDE BOTANIQUE

CHAPITRE PREMIER

Place des *Tabernanthe* et des falsifications du *Tabernanthe Iboga* H. Bn. dans la classification des Apocynacées.

Il nous paraît inutile de reproduire ici les caractères de la famille des Apocynacées qu'on trouve dans tous les ouvrages de Botanique pharmaceutique et médicale [notamment dans la thèse de LOUIS PLANCHON (1)]. Mais nous croyons intéressant d'esquisser l'historique de la classification de cette famille et surtout d'en faire connaître l'état le plus récent. Faute de ce rappel, les places successives occupées dans la famille des Apocynacées par le *Tabernanthe Iboga* et par les falsifications qui en ont été signalées (*Rauwolfia monbasiana* Stapf et *Pterotaberna inconspicua* Stapf) ne pourraient apparaître clairement.

La première classification naturelle des Apocynacées est due à ENDLICHER (2), en 1838; un peu plus tard, A. DE CANDOLLE, dans son Mémoire sur les Apocynacées (3) et dans la révision de cette famille qu'il a faite dans le *Prodromus* (4), divise cette famille en 7 tribus : Willughbées, Carissées, Plumériées, Parsonniées, Wrightiées, Alstoniées et Echitées. Il range le genre *Rauwolfia*

1. L. PLANCHON. Produits fournis à la Matière médicale par la famille des Apocynacées. *Thèse Agrég. Pharm.*, Paris, 1894, p. 9-12.

2. S. ENDLICHER. *Genera Plantarum*. 1836-1840, I, p. 577-586.

3. A. DE CANDOLLE. Mémoire sur la famille des Apocynacées. *Ann. Sc. nat. Bot.*, 1844, 1, p. 235-263.

4. A. DE CANDOLLE. *Prodromus systematis naturalis regni vegetabilis*. Paris, 1844, 8, p. 317-489.



FIG. 1. — *Tabernanthe Iboga* H. Bn.
Échantillon récolté par le Pharmacien Colonel LAFFITTE.
Dessin d'après nature. (Réduit de 1/3 environ.)



M. J. VESCEZ.

FIG. 2. — *Tabernanthe Iboga* H. Bn.]
Échantillon récolté par le Pharmacien Colonel LAFFITTE.
Dessin d'après nature. (Réduit de 1/3 environ.)

dans la tribu des Carissées et le genre *Tabernaemontana*, genre le plus proche du genre *Tabernanthe*, non encore créé, dans la tribu des Plumériées.

Cette classification n'a pas été conservée par BENTHAM et HOOKER qui, dans leur classique *Genera Plantarum* ⁽⁵⁾, divisent les Apocynacées en trois tribus : Carissées, Plumériées (celle-ci divisée en quatre sections dont les Rauwolfiées et les Tabernæmontanées) et Echitidées.

H. BAILLON ⁽⁶⁾ dans son *Histoire des Plantes*, ne s'est pas rallié à cette classification et a divisé la famille des Apocynacées en six séries dont deux, celle des Géniositomées et celle des Gelsémiées, sont maintenant tenues par l'universalité des botanistes comme faisant partie des Loganiacées. Les quatre séries qui forment réellement la famille des Apocynacées sont les Arduinées, Allamandées, Vincées et Nériées.

Dans cette classification, la première dans laquelle il figure, le genre *Tabernanthe*, créé par BAILLON pour l'Iboga, fait partie, comme les genres *Tabernaemontana* et *Rauwolfia*, de la série des Vincées.

C'est en 1895 que SCHUMANN publie, dans les *Pflanzenfamilien* d'ENGLER et PRANTL ⁽⁷⁾, une révision de la famille des Apocynacées qui fut pendant longtemps universellement adoptée. Il divise cette famille en deux tribus : les Plumiéroïdées et les Echitoïdées ; la première se divise elle-même en Arduinées, Pléiocarpées et Plumiérées. Les Plumiérées comprennent entre autres les Tabernæmontaninées (où se rangent les genres *Tabernanthe* et *Tabernaemontana*) et les Rauwolfinées (où se trouve le genre *Rauwolfia*). De nombreux genres d'Apocynacées furent créés après cette publication de SCHUMANN. C'est ainsi que STAPF, qui écrivit la monographie des Apocynacées de l'Afrique tropicale ⁽⁸⁾, fut amené à modifier la classification de SCHUMANN en divisant cette famille en trois tribus : Plumiéroïdées, Tabernæmontanoïdées et Echitoïdées.

Le genre *Rauwolfia* est rangé par STAPF dans la tribu des Plumiéroïdées.

Les genres *Tabernanthe* et *Pterotaberna*, très voisins l'un de l'autre, sont placés par lui dans la tribu des Tabernæmontanoïdées. Voici les caractères de cette tribu :

5. G. BENTHAM et J. D. HOOKER. *Genera Plantarum*, Londini, 1873-1876, II, p. 681-728.

6. H. BAILLON. *Histoire des Plantes*, Paris, 1891, 10, p. 165-266.

7. K. SCHUMANN. *Apocynaceæ*, in A. ENGLER et PRANTL : *Die natürlichen Pflanzenfamilien*, Leipzig, 1895, IV, (2), p. 109-139.

8. O. STAPF. *Apocynaceæ*, in W. T. THISELTON-DYER : *Flora of Tropical Africa*, London, 1902, IV, (1), p. 25-29.

Tabernaemontanoïdées. — Corolle hypocratérisforme, rarement infundibuliforme, ou campanulée avec un tube cylindrique à la base ; lobes se recouvrant à gauche, très rarement à droite ; anthères linéaires, oblongues ou sagittées, loges de l'anthère non ou très légèrement divergentes à la base et se prolongeant en appendices stériles, laissant libre la base glabre du connectif ; ovaire apocarpe, rarement syncarpe ; carpelles 2, stigmaté de forme variée, souvent exsudant une matière plus ou moins glutineuse et collant étroitement aux anthères au moins à l'état sec, autrement libre.

Fruit, baie ou follicule (mais plus ou moins charnu).

Graines non chevelues, munies d'arilles dans les fruits en follicules.

Albumen sillonné sur la face ventrale et plus ou moins ruminé, cotylédons plats.

Les genres *Tabernanthe* et *Pterotaberna* ont l'un et l'autre des sépales presque ou tout à fait libres ;

Les *Tabernanthe* ont un ovaire *syncarpe*, imparfaitement à 2 loges. Fruit : baie.

Les *Pterotaberna* ont un ovaire *apocarpe* ou des carpelles unis seulement vers la base. Fruit : baie ou follicule.

CHAPITRE II

Le genre *Tabernanthe*.

Le genre *Tabernanthe* a été créé en 1889 par H. BAILLON ⁽¹⁾ sur un échantillon rapporté, par GRIFFON DU BELLAY, du cap Lopez en 1864. Cet échantillon, qui, en même temps que des racines, figurait à l'Exposition de Paris en 1867 parmi les produits des colonies françaises et qui y fut signalé par AUBRY-LECOMTE ⁽²⁾, fut remis ensuite au Muséum d'Histoire naturelle de Paris, où BAILLON l'étudia (fig. 3).

Bien qu'il l'ait appelé *Tabernanthe Iboga*, BAILLON reconnut qu'il ne pouvait dire encore si ce type rentrerait dans le genre *Tabernaemontana* comme section, ou s'il constituerait un genre de la série des Arduinées ⁽³⁾. Un peu plus tard, dans son *Histoire des Plantes* ⁽⁴⁾, BAILLON range le genre *Tabernanthe*, tenu encore pour douteux, dans la série des Vincées. Voici la description qu'il donne de ce genre :

1. H. BAILLON. Sur l'obouété du Gabon. *Bull. mens. Soc. linnéenne de Paris*, 1889, **1**, p. 782-783.

2. AUBRY-LECOMTE. Notes sur quelques poisons de la côte occidentale de l'Afrique. *Archives de Médecine navale*, 1864, **2**, p. 264-265.

3. H. BAILLON. *Histoire des Plantes*, Paris, 1891, **10**, p. 196.

Fleurs presque du genre *Tabernaemontana*, corolle (vert jaunâtre maculée de jaune) hypocratériforme à lobes se recouvrant à gauche; ovaire 1, 1-loculaire, épaissi à la base en un disque glanduleux (jaune); placentas pariétaux 2, latéraux, multiovulés. Sous-arbrisseau à racine charnue rameuse; feuilles opposées, ovées-acuminées; cymes pauciflores disposées en grappes brèves, latérales ou situées dans les dichotomies des rameaux. Pour le reste, comme *Tabernaemontana* (Gabon).

Peu de temps après la première description de BAILLON, deux auteurs allemands, J. BRAUN et K. SCHUMANN (⁴), ignorant le mémoire du botaniste français, créèrent, sur un *Iboga* du Cameroun, le genre *Iboga* et appelèrent la seule espèce qu'ils en avaient : *Iboga Vateriana*, en mémoire du botaniste allemand W. VATER.

Puis en 1894 paraît la première illustration de l'*Iboga*. Elle est due à un botaniste anglais, D. OLIVER, et figure dans les *Icones Plantarum* d'HOOKE (⁵) [fig. 4]. Nous la reproduisons ici, parce qu'elle représente non seulement l'aspect général de la plante, mais aussi les caractères organographiques de ses fleurs.

Pour OLIVER, qui avait reçu la drogue à Kew en 1883 sous le nom de racines de *Bocca*, le *Tabernanthe Iboga* auquel il la rapporte ne différerait du genre *Tabernaemontana* que par l'union complète des carpelles.

En 1898, HIERN, dans son *Catalogue descriptif des Plantes de WELWITSCH* (⁶), donne une nouvelle description du *Tabernanthe Iboga* d'après un échantillon récolté par WELWITSCH en Angola et qu'OLIVER avait déjà rapporté au *Tabernanthe Iboga*.

Enfin, en 1904, STAPF (⁷), dans la révision des Apocynacées de l'Afrique tropicale pour la *Flora of Tropical Africa*, donnait la plus récente étude du genre *Tabernanthe*.

Voici quels sont, d'après STAPF, les caractères de ce genre :

Calice : petit, herbacé, avec 5 petites glandes en dedans qui alternent avec les sépales.

Sépales : 5 presque libres, imbriqués, ovés, aigus, arrondis, ciliolés de façon très menue.

Corolle : petite, hypocratériforme, tube sub-cylindrique ou plus ou moins renflé à la base, mince; lobes se recouvrant à gauche, très larges, obtus, aussi longs que le tube ou plus courts que celui-ci, à extrémités non infléchies dans le bouton. Etamines insérées vers le milieu du tube de la

4. J. BRAUN et K. SCHUMANN in J. BRAUN : Botanischer Bericht über die Flora von Kamerun, in : *Mittheilungen von Forschungsreisenden und Gelehrten aus den deutschen Schutzgebieten*, 1889, II, p. 172.

5. D. OLIVER in HOOKE : *Icones Plantarum*, 1894, 24, planche 2337.

6. W. P. HIERN. *Catalogue of the african plants collected by Dr F. WELWITSCH*, 1853-1861, Part III. London, 1898, p. 667-668.

7. O. STAPF. *Apocynaceæ*, in W. T. THISELTON-DYER, *Flora of Tropical Africa*, London, 1902, IV, (1), p. 122.



FIG. 3. — *Tabernanthe iboga* H. Bn.

Échantillon-type récolté par GRIFFON DU BELLAY (1863-1864.)
(Herbier du Muséum de Paris.) [Réduit à 4/10.]

corolle, anthères conniventes en un cône, incluses, subsessiles, linéaires, sagittées, finement acuminées, à appendices avec bords minces et involutés, à extrémités aiguës, à pied du connectif étroit, plat et glabre, légèrement visqueux. Filets très courts, robustes, poilus sur le devant. Disque nul. Ovaire syncarpe, imparfaitement biloculaire. Style filiforme. Stigmate capité à 5 sillons, visqueux, avec une brève membrane réfléchie à la base et un apicule grêle bifide. Placentas pariétaux, fortement projetés, unis à la base et au sommet, ovules en 2-4 séries, nombreux.

Fruit : baie charnue, ovoïde, acuminée.

Graines : peu nombreuses, incluses dans une pulpe peu abondante (membraneuse à sec), ellipsoïdales, profondément sillonnées à leur face ventrale.

Test très épais, subéreux, divisé par des sillons longitudinaux et transversaux, albumen ruminé, charnu; cotylédons transverses, minces, concaves-convexes, à peu près aussi longs que la radicule.

Arbrisseaux ou petits arbres, se ramifiant en dichotomies.

Feuilles opposées, minces, herbacées; stipules axillaires nulles, glandes axillaires filiformes souvent nombreuses.

Fleurs petites, en inflorescences terminales ou pseudo-axillaires, ordinairement en paires, lâches, pauciflores, corymbiformes ou pseudo-scorpioides.

Ajoutons que la taille des *Tabernanthe* varie de 0 m. 50 à 5 m., que certains *Tabernanthe* sont buissonnants (fig. 5) ; leur tige ou leur tronc relativement grêle émet à une certaine hauteur des branches étalées pourvues de feuilles toujours vertes, plus ou moins acuminées. Leurs fleurs sont blanches ou jaunes, ponctuées ou non de rouge ou de rose, et même lilas ou violettes.

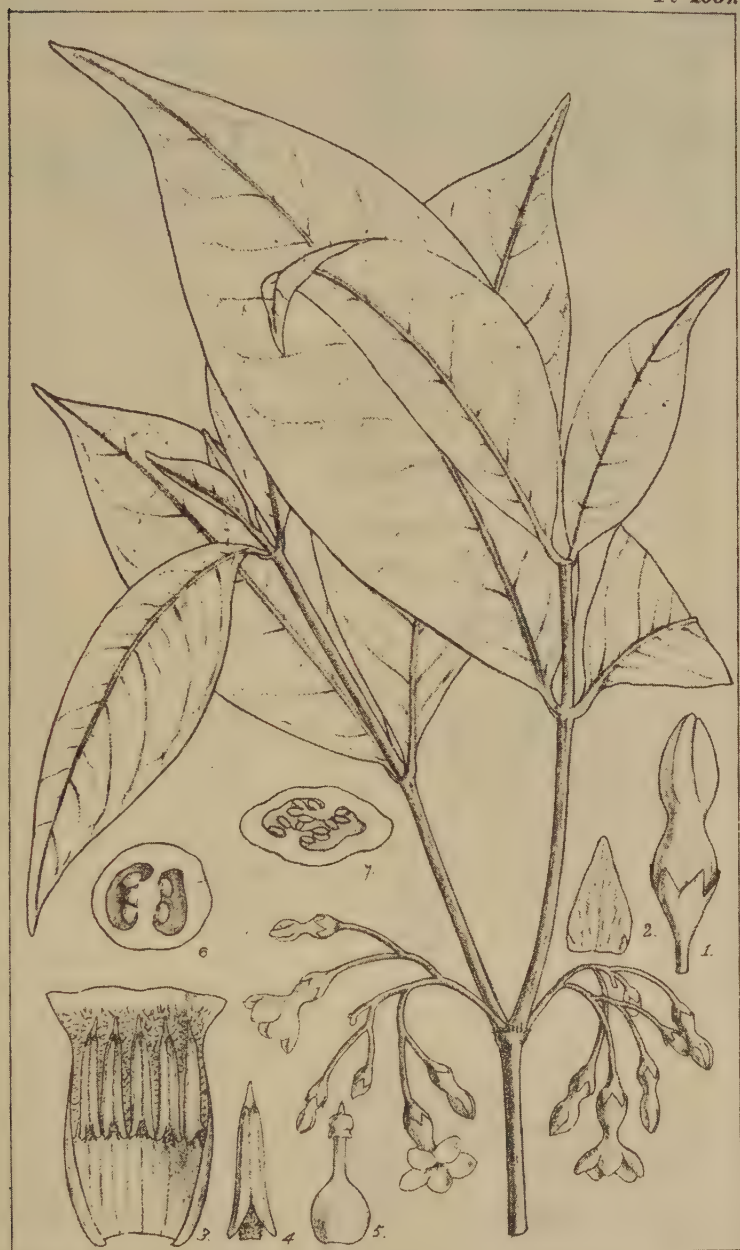
Le fruit, généralement jaune ou jaune orangé, peut atteindre 3 à 4 cm. de longueur sur 1 cm.,5 à 2 cm.,5 de diamètre. Sa forme, également variable, est soit arrondie comme celle d'une petite orange, soit citriforme, soit plus allongée ; l'épicarpe peut être lisse ou verruqueux.

Un latex blanc existe dans toutes les parties de la plante.

Ce genre, actuellement uniquement africain, est sensiblement localisé entre le 10° de latitude Nord et le 10° de latitude Sud, dans le territoire de la Guinée française et espagnole, du Cameroun, du Gabon, du Congo français et belge et du nord de l'Angola.

Voici quelques noms vernaculaires de *Tabernanthe*, recueillis dans les notes marginales d'herbier, et désignant ceux d'entre eux que les indigènes utilisent dans ces régions : *Obouété*, *Loboka* ou *Libouka*, *Aboua* (en dialecte pahouin), au Gabon, *Bocca* en Angola, *Inkomi*, *Elahu Pandu*, *Ikuke* (en dialecte mongo), *Bougensengo* (en dialecte bengala), *Inaolo* et *Ikakusa* (en dialecte turumbu), *Inaolo* et *Ebangabanga* (en dialecte tshiluluba) au Congo belge.

Les *Tabernanthe* végètent à des altitudes variant du bord de la mer en Guinée ou au Gabon à 500 m. sur les plateaux du Congo belge. Les espèces actuellement connues poussent dans les jachères



M.S. del. et lith.

FIG. 4. — *Tabernanthe Iboga* H. Bn.

D'après D. OLIVER, *Icones Plantarum*, planche 2337.

et dans les clairières ou à la lisière des forêts. Dans ce cas, l'arbuste est touffu et atteint son plein développement.

Il peut également végéter dans l'ombre de la forêt tropicale et, dans ce cas, il est réduit à une ou deux tiges.

Quoique semblant préférer les terrains humides (abondance de *Tabernanthe* dans le delta de l'Ogooué et le long du cours de ce fleuve, en particulier au voisinage de Lambaréné), on a signalé l'existence de cet arbuste dans les terrains sablonneux ou sur le flanc des collines sèches ou dénudées (pharmacien colonel LAFITTE).

Les *Tabernanthe* récoltés par WELWITSCH fleurissaient et fructifiaient de décembre à avril.

On peut cultiver certains *Tabernanthe*, entre autres le *Tabernanthe Iboga*, puisque les nègres du Gabon en élèvent au voisinage de leurs cases pour leurs besoins personnels et que DYBOWSKI, au dire de A. LANDRIN, en avait fait pousser à Nogent-sur-Marne, dans les serres du Jardin colonial.

CHAPITRE III

Différentes espèces de *Tabernanthe*.

Avant de donner en 1902, dans la *Flora of Tropical Africa*, la description que nous venons de rappeler du genre *Tabernanthe*, STAPF avait étudié en 1898 ⁽¹⁾ les deux *Tabernanthe* récoltés par DEWEVRE au Congo belge ; le premier, auquel STAPF donna le nom de *Tabernanthe albiflora*, fut rapporté plus tard par lui au véritable *Tabernanthe Iboga* H. Bn., la seule différence avec celui-ci étant que ses fleurs, au lieu d'être entièrement blanches, étaient ponctuées de rouge. Pour l'autre, qu'il nomma *Tabernanthe tenuiflora*, nous verrons plus loin ses caractères.

En 1902, dans la *Flora of Tropical Africa* ⁽²⁾, il créait trois autres espèces : le *Tabernanthe Bocca* Stapf, le *Tabernanthe subsessilis* Stapf et le *Tabernanthe Mannii* Stapf. Quant à l'*Iboga Vateria* de J. BRAUN et K. SCHUMANN, STAPF le considère comme une espèce insuffisamment connue, admettant toutefois qu'elle appartient sans aucun doute au genre *Tabernanthe* et qu'elle est peut-être identique à l'une des cinq espèces qu'il va décrire.

1. O. STAPF. Diagnoses africanæ, XII, in : *Bull. of Miscell. Inform.*, Nov. 1898, p. 305.

2. O. STAPF. In W. T. THISELTON-DYER : *Flora of Tropical Africa*, London, 1902, IV, (1), p. 122-125.



FIG. 5. — *Tabernanthe* à fruits globuleux, originaire de la région intérieure du Gabon. Plante fleurie, sectionnée au niveau du collet, reproduite au quart de sa grandeur naturelle. Les tiges et rameaux qui, sur le vivant, sont rigoureusement verticaux, ont été artificiellement écartés les uns des autres. (Cliché RAYMOND-HAMET.)

Voici la clef analytique des cinq espèces de *Tabernanthe* telle que l'a donnée STAPF :

I. — *Tube corollin renflé et ovoïde à la base :*

1. Feuilles oblongues, lancéolées, graduellement acuminées, aiguës à la base, distinctement pétiolées. *T. Bocca.*
2. Feuilles oblancéolées à subovales, exactement arrondies à la base, subsessiles ou sessiles *T. subsessilis.*

II. — *Tube corollin subcylindrique, légèrement rétréci au-dessus du milieu :*

1. Tube corollin long de 7 mm. 3 à 8 mm. 2. } *T. Mannii.*
2. Tube corollin long de 4 mm. 2 à 5 mm. 2. }
 - a) Corolle blanche, feuilles avec pétiole jusqu'à 8 mm. 4 de longueur, aiguës ou acuminées à la base *T. Iboga.*
 - b) Corolle jaunâtre, une feuille de chaque paire ordinairement sessile ou subsessile et brièvement arrondie à la base, l'autre brièvement pétiolée et aiguë ou subaiguë à la base *T. tenuiflora.*

Voici maintenant quels sont, en détail, les caractères qu'a donnés STAPF pour ces différentes espèces.

1° ***Tabernanthe Bocca*** STAPF : Ce *Tabernanthe*, qui est désigné sous le nom de *Bocca* dans le Bas-Congo, a été récolté par MÜLLER dans la Basse-Guinée, sans indication précise de localité. Il diffère nettement du *Tabernanthe Iboga* par son inflorescence plus robuste, ses fleurs plus grandes et par la base très renflée de son tube corollin; c'est, remarque STAPF, le *Tabernanthe Iboga* dont OLIVER a donné, dans les *Icones Plantarum*, la figure que nous avons reproduite (fig. 4), mais ce n'est pas le *Tabernanthe Iboga* de BAILLON. Rappelons qu'OLIVER avait examiné avant STAPF l'échantillon de MÜLLER et l'avait tenu pour indistinct du *Tabernanthe Iboga* de BAILLON. Voici la description de cette espèce :

C'est un arbrisseau glabre, à branches d'un brun rougeâtre avec de petites lenticelles épaisses. Les feuilles minces et herbacées de forme oblongue, lancéolées, sont graduellement et longuement acuminées, leur acumen étant subaigu, assez large, et ayant jusqu'à 1 cm.,25 de longueur; elles sont aiguës et subaiguës à la base et ont une longueur de 10 à 12 cm.,5, une largeur de 3 à 4 cm.,3; les nervures secondaires, au nombre de 9 à 11 de chaque côté, sont obliques et courbées, les veines sont faibles, le pétiole atteint 3 mm.,5 de longueur. Les inflorescences qui sont **gémées** dans les fourches des

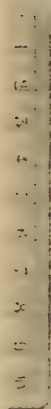


FIG. 6. — *Tabernanthe subsessilis* Stapf.
Herbier du Muséum de Paris (réduit à 4/10).

branches, sont pauciflores (pas plus de 8 fleurs); elles forment un subcorymbe ou une subombelle qui s'incline vers la terre, sont lâches et pourvues de bractées peu visibles; le pédoncule grêle a jusqu'à 2 cm. de long, les pédicelles grêles jusqu'à 13 mm. de longueur. Le calice, profondément 5-partit est long de 3 mm.,5; les sépales ovés et aigus sont ciliolés de façon très menue et portent à l'intérieur et à la base 1 à 2 glandes. Corolle à tube large, ovoïde, très rétréci vers le milieu, long de 5 mm.,5 à 6 mm.,7, lobes arrondis, ovés, longs de 5 mm.,5. Etamines insérées au milieu, anthères longues de 2 mm.,8. Style de 2 mm.

2° *Tabernanthe subsessilis* STAPF (fig. 6). — Ce *Tabernanthe*, considéré comme nouveau par STAPF, n'est autre que l'échantillon récolté dans l'Angola par WELWITSCH sous le n° 5.950 et qu'OLIVER d'abord, HIERN ensuite, avaient, comme nous l'avons dit plus haut, rapporté au véritable *Tabernanthe Iboga*. Pour STAPF, il se rapproche beaucoup du *Tabernanthe Bocca*, mais s'en distingue surtout par la forme des feuilles qui sont souvent exactement sessiles. Voici les caractères de cette deuxième espèce de *Tabernanthe* :

Le *Tabernanthe subsessilis* est un arbrisseau ou un petit arbre dont la hauteur atteint 4 m.,50 et dont les branches sont dichotomes; l'écorce est de couleur pâle, les lenticelles sont peu nombreuses. Les feuilles sont subsessiles ou sessiles, leur forme varie de oblancéolées à subovées, elles sont assez brusquement acuminées, l'acumen étant aigu, sublinéaire et d'une longueur allant jusqu'à 11 mm.; elles se rétrécissent vers la base et, à la base même, sont brièvement et brusquement arrondies; leur longueur varie de 7 cm.,5 à 10 cm., leur largeur de 2 cm.,5 à 3 cm.,75; elles sont herbacées ou faiblement coriaces, molles; leur face supérieure est assez brillante sur le vif, mais sombre à l'état sec; leur face inférieure est plus pâle et légèrement glauque. Les nervures secondaires, au nombre de 10-12 de chaque côté, sont très obliques, courbées doucement; les inflorescences géménées et partant des fourches des branches sont pauciflores, lâches, subombelliformes, parfois inclinées vers la terre; elles sont dépourvues de bractées ou portent des bractées menues, le pédoncule filiforme a jusqu'à 2 cm.,5 de long; les pédicelles ont jusqu'à 13 mm. de longueur. Le calice jaunâtre, à peu près long de 3 mm.,5 est profondément 5-partit. Les sépales ovés, aigus sont ciliolés de façon menue et portent à la base et en dedans 1 à 2 glandes. La corolle d'un jaune soufre a un tube ovoïde à la base, rétréci à partir du milieu en remontant vers le haut, long de 5 mm.,5; les lobes obliquement arrondis sont aussi longs que le tube. Les étamines sont insérées au milieu du tube, les anthères sont longues de 2 mm., le style est à peine long de 2 mm. Le fruit, qui a la forme et la couleur d'un citron, est nettement apiculé et a une longueur de 2 cm.,5.

3° *Tabernanthe Mannii* STAPF (fig. 7). — Ce *Tabernanthe* est très important, parce qu'il est à peu près le seul qui parvienne en Europe depuis quelques années, et parce qu'on lui a consacré d'assez nombreux travaux, surtout thérapeutiques.

Le seul échantillon sur lequel STAPF a établi cette espèce a été



FIG. 7. — *Tabernanthe Menziesii* Stapf.

Échantillon récolté par MANN, en 1861, donné par Sir WILLIAM HOOKER au Muséum de Paris. (Herbier du Muséum de Paris.) [Réduit à 4/10.]

récolté par MANN sous le n° 943 et provient de la rivière du Gabon en Basse-Guinée. C'est donc un des spécimens qu'OLIVER avait, dans les *Icones Plantarum*, rapporté au *Tabernanthe Iboga*. Pour STAPF cependant, s'il se rapproche de cette espèce, il s'en distingue un peu par la forme des feuilles et la disposition des nervures, ainsi que par les fleurs plus grandes. Voici, d'après STAPF, la description de cette espèce :

C'est un petit arbrisseau glabre, dont les branches très grêles, d'un brun verdâtre, sont couvertes de lenticelles épaisses et verruqueuses.

Les feuilles oblongues sont longuement acuminées, l'acumen étant subobtus, sublinéaire, ayant jusqu'à 2 cm. de long; elles sont aiguës à la base, longues de 7 cm.,5 à 14 cm., larges de 3 à 4 cm.,8, herbacées, minces; les nervures secondaires très grêles et au nombre de 10 à 11 de chaque côté sont courbées et très divergentes; les veines transversales sont presque horizontales et faibles. Le pétiole est long de 1 cm.,2 à 2 cm.,5 ou est à peine existant.

Les inflorescences géménées dans les fourches des branches sont pauciflores ombelliformes ou subcorymbiformes, lâches, plus courtes que les feuilles, dépourvues de bractées; les pédoncules filiformes sont longs de 3 cm.,75; les pédicelles, très grêles, sont longs de 9 mm.

Le calice 5-partit presque jusqu'à la base est long de 2 mm.; les sépales ovés, aigus, sont finement ciliolés et portent 1 ou 2 glandes en dedans et à la base. La corolle a un tube presque cylindrique rétréci depuis le milieu vers le haut, long de 8 à 9 mm.; les lobes arrondis, obovés, sont longs de 4 mm.,5 à 5 mm.,5; les étamines sont insérées au milieu. Les anthères sont longues de 2 mm.,7. Le style est long de 3 mm.,3.

4° *Tabernanthe Iboga* BAILLON (fig. 8). — Avant de décrire cette espèce, STAPF a pris soin de préciser que sa description s'applique au véritable *Tabernanthe Iboga* de BAILLON et non au complexe qu'OLIVER a décrit sous ce nom. OLIVER, à en croire STAPF, confondant 3 espèces distinctes: *Tabernanthe Bocca*, *Tabernanthe subsessilis* et *Tabernanthe Mannii*.

Le *Tabernanthe Iboga* est un petit arbrisseau glabre, ayant jusqu'à 1 m.,50 de haut; les tiges sont issues d'une grosse racine branchue; les branches, qui sont grêles, cylindriques et d'un brun pâle ou sombre, sont couvertes de lenticelles éparses et verruqueuses. Les feuilles, elliptiques ou ovées, ou obovées-lancéolées, sont acuminées au sommet, acuminées ou aiguës à la base, longues de 7 cm.,5 à 12 cm.,5, larges de 2 cm.,5 à 4 cm.,3, herbacées; les nervures secondaires, au nombre de 9 à 11, sont obliques, doucement courbées, grêles, les veines transversales plus ou moins distinctes sont presque à angle droit avec les nervures secondaires; le pétiole est très grêle et long de 2 mm.,2 à 3 mm.,3.

L'inflorescence subcorymbiforme ou ombelliforme est lâche, pauciflore (pas plus de 12 fleurs); elle est plus courte que les feuilles, plus ou moins inclinée vers la terre et porte des bractées menues; le pédoncule, filiforme, est long de 1 cm.,25 à 3 cm.,7; les pédicelles ont une longueur allant jusqu'à 9 mm.; le calice, profondément 5-partit, est long de 1 mm. à 1 mm.,7; les



Herb. Mus. Paris.

Mission Jean DYBOWSKI, 1894

FIG. 8. — *Tabernanthe Iboga* H. Bn.
Échantillon récolté par J. Dybowski en 1894.
(Herbier du Muséum de Paris.) [Réduit à 4/10.]

sépales arrondis, ovés, sont ciliolés de façon très menue; ils portent à l'intérieur et à la base 1 à 2 glandes et sont persistants et réfléchis dans le fruit. La corolle blanche, tachetée de rose, a un tube presque cylindrique légèrement rétréci du milieu vers le haut, long de 5 mm.,7; les lobes, obliquement arrondis, ont environ 3 mm. de long. Les étamines sont insérées au milieu du tube; les anthères ont un peu plus de 2 mm.; le style, presque 2 mm.

Le fruit est ellipsoïde, parfois couronné par la base persistante du style et a 2 cm. à 2 cm.,7 de long; le péricarpe est uni, mince surtout à sec. Les graines globuleuses ellipsoïdes ont une longueur de 6 à 7 mm.; leur tégument subéreux est grossièrement lamelleux, rugueux.

5° *Tabernanthe tenuiflora* STAPP⁽³⁾. — Cette espèce, qui a été récoltée d'une part en Basse-Guinée, à Lemba (Bas-Congo) par CABRA et dont la localité a été précisée par DEWEVRE sous le n° 361, d'autre part dans l'Afrique méridionale centrale, à Stanleyville (Congo belge) par DEWEVRE, possède les caractères suivants :

Les branches brunes sont couvertes de lenticelles peu nombreuses et menues.

Les feuilles, largement oblancéolées, acuminées, sont disposées en paires, dont l'une est d'ordinaire sessile ou subsessile et plus ou moins arrondie à la base, l'autre brièvement pétiolée et aiguë ou subaiguë à la base; tantôt les deux feuilles de chaque paire sont égales, tantôt l'une est beaucoup plus petite que l'autre; les feuilles les plus grandes sont longues de 10 à 15 cm. et larges de 3 cm.,75 à 6 cm.,25; les nervures secondaires sont au nombre de 9 à 10; les veines sont invisibles. Les inflorescences, subcorymbiformes, pauciflores, beaucoup plus courtes que les feuilles, sont pourvues de bractées menues; les pédoncules très grêles ont jusqu'à 2 cm.,5 de longueur; les pédicelles ont jusqu'à 6 mm.,5.

Le calice, profondément 5-partit, est long de 1 mm.,8; les segments arrondis sont couverts de cils peu nombreux et menus et portent en dedans et à la base 1 ou 2 petites glandes. La corolle est de couleur jaunâtre avec des taches rouges au centre; le tube, qui est cylindrique avec une base ovoïde, est long de 4 mm.,5; les lobes larges, obovés, sont plus courts que le tube; les étamines sont insérées au milieu du tube, les anthères ont plus de 2 mm. de longueur.

Pour pouvoir apporter une confirmation au travail de STAPP, il nous aurait fallu consulter les échantillons de l'herbier de KEW. Dans l'impossibilité actuelle de faire le voyage, nous nous sommes adressé aux herbiers du Muséum d'Histoire Naturelle de Paris⁽⁴⁾ et à ceux du Jardin Botanique de Bruxelles⁽⁵⁾.

3. O. STAPP. *Kew Bulletin*, 1898, p. 305.

4. Nous remercions très vivement ici M. A. CHEVALIER, professeur d'Agro-nomie coloniale, et M. F. PELLEGRIN, sous-directeur à la Section de Phanérogamie du Muséum, qui ont mis à notre disposition les herbiers du Muséum de Paris.

5. Nous assurons de notre vive reconnaissance M. le Prof. ROBYNS, directeur du Jardin Botanique de Bruxelles, et M. le Conservateur DEMARET, qui nous ont également communiqué leur importante collection d'Ibogas.

C'est ainsi que nous pouvons donner ci-contre la reproduction de 6 échantillons d'herbier. Deux d'entre eux sont classés *Tabernanthe Iboga* H. Bn. et proviennent du Muséum de Paris. L'un (fig. 3) est l'échantillon de (GRIFFON DU BELLAY ; en mauvais état, il ne permet pas de voir clairement les caractères de la plante, c'est pourquoi nous donnons également la reproduction d'un autre échantillon, récolté par DYBOWSKI (fig. 8).

Nous avons pu voir, tant au Muséum de Paris qu'à l'herbier du Jardin Botanique de Bruxelles et qu'au Musée de Matière médicale de la Faculté de Pharmacie de Paris, de très nombreux échantillons de *Tabernanthe* classés comme *Tabernanthe Iboga*. Presque tous présentaient entre eux et avec le type de BAILLON de frappantes analogies :

Tiges grêles ridées avec quelques lenticelles, feuilles petites (7 à 10 cm. de long, 2 cm.,3 à 3 cm. de large), aiguës à la base, se rétrécissant au sommet en un acumen étroit (0 cm.,5 à 1 cm.,3 de long). Les nervures secondaires, obliques, sont au nombre de 9 à 11 ; le pétiole, grêle, mesure 3 mm. de long ; les fleurs sont petites (0 cm.,6 à 0 cm.,8 de long en herbier) ; les fruits (en herbier) de 2 cm.,5 à 4 cm. de long et de 1 cm.,2 à 1 cm.,5 de large ont une pointe de longueur très variable (0 cm.,2 à 1 cm.).

De plus, d'après les notes portées en marge de certains échantillons, on peut voir que le *Tabernanthe Iboga* H. Bn. a une taille de 0 m.,50 à 1 m.,50 au plus.

Enfin, sur deux échantillons figurant au Muséum, conformes au type de BAILLON, l'un provenant de L. PIERRE et l'autre de P. KLAINE, il est signalé que les fleurs sont jaunes, tandis que sur un échantillon de LE TESTU, ces fleurs sont indiquées comme étant crème.

Les indications d'origine portées montrent que ce *Tabernanthe* existe aussi bien au Gabon qu'au Moyen-Congo français et au Congo belge.

La reproduction du *Tabernanthe Mannii* Stapf (fig. 7) est celle de l'échantillon donné en 1863 par Sir William HOOKER à l'herbier du Muséum. Il provient du Jardin Botanique de Kew, a été récolté par MANN et porte le même n° 943 que celui sur lequel STAPF a fait son espèce. C'est donc un co-type.

Les tiges sont grêles avec de petites et rares lenticelles. Les feuilles sont plus longues (13 à 15 cm.) et plus larges (4 à 5 cm.) que pour le *Tabernanthe Iboga* H. Bn. Elles sont aiguës à la base, plus arrondies vers le sommet que celles du *Tabernanthe Iboga* H. Bn. et brusquement terminées par une pointe plus large et plus courte. Les fleurs semblent beaucoup plus petites (0 cm.,5) que ne l'indique STAPF, mais étant donné leur petit nombre et leur mauvais état de conservation, nous ne pouvons en tirer aucune conclusion. Il n'y a pas de fruit sur cet échantillon (à noter d'ailleurs que STAPF ne parle pas de la forme des fruits du *Tabernanthe Mannii*).

Sur deux échantillons de Bruxelles présentant d'indiscutables analogies avec celui de MANN, nous avons pu voir des fruits. Ils sont plus longs que ceux du *T. Iboga* (5 cm.,5), ovoïdes et sont terminés par une pointe courte.

Pour le *Tabernanthe subsessilis* Stapf (fig. 6), nous donnons également une reproduction photographique de l'échantillon du Muséum, sur lequel on peut lire « Escola polytechnica, Secção Botanica, WELWITSCH — Iter angolense 5.950... » C'est également un co-type de l'échantillon examiné par OLIVER et STAPF. Les feuilles, très semblables comme taille à celles du *Tabernanthe Iboga* H. Bn., sont en effet sessiles. Cependant, il ne nous a pas paru, comme le dit STAPF, que « la base en soit brièvement et brusquement arrondie ».

La reproduction que nous donnons du *Tabernanthe tenuiflora* STAPF (fig. 9) est celle d'un échantillon du Jardin Botanique de Bruxelles, récolté par CABRA en 1896 dans la savane Lemba (Bas Congo). Cet échantillon ne porte pas le même n° 361 que celui d'après lequel STAPF a fait son espèce (récolté par le même CABRA). Cependant, on peut penser, étant donné l'identité de localité et de collecteur, qu'il a été récolté en même temps et qu'il appartient à la même espèce. Il est en tout cas déterminé sous ce nom à l'herbier de Bruxelles.

Les caractères décrits par STAPF y sont peu nets. D'ailleurs, dans sa description de cette espèce, STAPF dit seulement que les feuilles sont généralement de taille inégale sur une même paire, l'une étant subsessile et l'autre brièvement pétiolée. On peut voir, sur l'échantillon que nous représentons, quelques feuilles de taille inégale pour une même paire. Le caractère sessile d'une des feuilles de chaque paire est beaucoup moins net. Le fruit, assez arrondi, comporte une pointe courte.

Enfin, pour le *Tabernanthe Bocca*, outre le dessin précédemment donné (fig. 4), nous reproduisons la photographie d'un échantillon de Bruxelles (fig. 10), qui semble tout au moins présenter le caractère de robustesse donné par STAPF. Remarquons que cet échantillon est noté comme provenant d'un arbre de taille moyenne.

De l'étude des diagnoses de STAPF et de nos recherches dans différents herbiers, on peut tirer les conclusions suivantes :

D'abord, les descriptions de STAPF sont incomplètes (la forme des fruits et la taille des plantes en particulier ne sont pas toujours signalées) ; les caractères décrits par STAPF sont incertains, comme nous l'avons constaté sur les co-types mêmes. Ces caractères n'ont été observés que sur des échantillons d'herbier, ceux-ci d'ailleurs anciens et peu nombreux. Enfin, bien souvent ces caractères sont peu importants, puisque des botanistes comme OLIVER et HIERN ne s'y étaient pas arrêtés.

Cette incertitude concernant les différentes espèces de *Tabernanthe*, incertitude dont STAFF est responsable, n'avait pas échappé à RAYMOND-HAMET. Cet auteur, étudiant dans la *Revue de Botanique appliquée et d'Agriculture coloniale* le problème du « Vrai et des faux Ibogas » concluait (°) : « Le véritable Iboga, c'est-à-dire à la fois celui que préfèrent les indigènes et celui dont on extrait l'ibogaïne, est le *Tabernanthe Iboga* H. Bn., caractérisé notamment par la forme de son fruit. Quant aux *Tabernanthe* à fruits citrifformes, on ne pourra, dans la thérapeutique humaine, les substituer au *Tabernanthe Iboga* qu'après avoir démontré non seulement qu'ils contiennent de l'ibogaïne, mais encore que leur activité physiologique ne diffère pas de celle du *Tabernanthe Iboga* » (°). Puis, dans une communication présentée par M. le professeur PERROT à l'Académie de Médecine, le même auteur signalait que des *Tabernanthe* provenant du Gabon, ayant les mêmes fleurs que le *Tabernanthe Iboga* H. Bn. mais portant des fruits globuleux et envoyés sous le nom de *Tabernanthe Mannii*, renfermaient de l'ibogaïne sensiblement dans les mêmes proportions que le *Tabernanthe Iboga* H. Bn., et présentaient les mêmes propriétés physiologiques.

Enfin, dans une note parue au *Bulletin de la Société Botanique de France* (°) sur la « Variabilité des fruits du *Tabernanthe Iboga* H. Bn. », Raymond-Hamet reproduit la photographie de plusieurs fruits de *Tabernanthe Iboga* prélevés sur un même buisson. Leur forme varie de subsphérique à ovoïde très allongé, mais ils sont toujours pourvus d'une pointe de longueur variable.

Au contraire, 5 baies provenant d'un *Tabernanthe* envoyé sous le nom de *Tabernanthe Mannii*, de forme également variable quoique plus généralement arrondie, ne comportaient à leur sommet qu'un léger renflement.

De tout ce qui précède, on ne peut donc retenir qu'une certitude : Une seule espèce est bien définie botaniquement, c'est le *Tabernanthe Iboga* H. Bn., caractérisé notamment par sa taille, sa forme de végétation (arbuste buissonnant), ses feuilles et ses fruits plus ou moins allongés, mais comportant toujours une pointe nette. D'autre part, ce *Tabernanthe Iboga* H. Bn. typique n'est pas le seul à renfermer de l'ibogaïne et à avoir les propriétés physiologiques caractéristiques de l'Iboga (°).

6. RAYMOND-HAMET. Le problème du vrai et des faux Ibogas. *Rev. Bot. appliquée*, 1940, **20**, p. 262.

7. RAYMOND-HAMET. L'Iboga, drogue défatigante mal connue. *Bull. Acad. Méd.*, 1941, **124**, p. 243-245.

8. RAYMOND-HAMET. Variabilité des fruits de *Tabernanthe Iboga* H. Bn. *Bull. Soc. bot. de France*, 1943, **90**, p. 24.

9. C'est pourquoi nous ne pensons pas que l'on doive, *a priori*, appeler « faux Ibogas » les autres espèces de *Tabernanthe*, mais que ce terme doit être réservé aux falsifications proprement dites, étudiées plus loin.



FIG. 10. — *Tabernanthe Bocca* Stapf.

Échantillon provenant de la Mission SCHOUTEDEN au Congo Belge.
(Herbier du Jardin Botanique de Bruxelles.) [Réduit à 4/10.]

Par contre, il est très probable que ce *Tabernanthe* typique comporte des variétés; outre que cette hypothèse résulte en partie de l'étude des diagnoses de STAPF, c'est également l'avis de M. F. BONNET ⁽¹⁰⁾, qui a vécu de nombreux mois au Gabon, où il s'est particulièrement intéressé à la question de l'Iboga. M. BONNET a bien voulu nous donner les précisions suivantes : Si les indigènes N'Comi qui habitent au Sud de l'Ogooué à proximité de la lagune de Fernan-Vaz emploient exclusivement le *Tabernanthe Iboga* H. Bn. typique, les Pahouins, race envahissante vivant plus au Nord, se montrent moins difficiles et mâchent au besoin les racines de variétés. Quant aux indigènes gabonais qui habitent plus à l'intérieur des terres, ils emploient indifféremment le véritable *Tabernanthe Iboga* H. Bn. ou ses variétés. A noter que tous les Ibogas vus par M. BONNET dans ces régions sont des arbustes buissonnants, plus petits qu'un homme de taille moyenne.

On pourra peut-être ranger au nombre de ces variétés l'« Iboga à bois blanc » signalé par le Pharmacien Colonel LAFFITTE et dont on a pu retirer de l'ibogaïne. On peut penser aussi que le *Tabernanthe Mannii* Stapf et le *Tabernanthe tenuiflora* Stapf dont nous avons vu qu'ils présentent, avec le *Tabernanthe Iboga* H. Bn., les caractères communs d'avoir une corolle sub-cylindrique et d'être de petite taille, ne sont que des variétés. Le *Tabernanthe Mannii* Stapf diffère seulement du *Tabernanthe Iboga* H. Bn. par ses feuilles plus larges et, d'après STAPF, par ses fleurs plus grandes. Enfin, la plupart des envois faits récemment en Europe sont appelés *Tabernanthe Mannii* et leur activité physiologique paraît identique à celle du *Tabernanthe Iboga* H. Bn. ⁽¹¹⁾.

Pour le *Tabernanthe tenuiflora* Stapf, il aurait, d'après son auteur, des fleurs jaunes. Mais nous avons vu que le *Tabernanthe Iboga* H. Bn. présentait parfois des fleurs de cette couleur. D'autre part, E. DE WILDEMAN ⁽¹²⁾ décrit un *Tabernanthe tenuiflora* à fleurs roses, provenant du Congo belge. D'après cet auteur, on ne peut se fier à ce caractère donné par STAPF, pas plus qu'à celui de la dissemblance des feuilles de chaque paire qui est également très variable. DE WILDEMAN signale que « sur certaines paires de feuilles de l'échantillon-type, on n'observe guère de différence quant à la base des feuilles, toutes deux sont largement cunéiformes ». Il conclut que « l'étude de ces espèces devrait être reprise,

10. Nous remercions vivement ici M. F. BONNET, pharmacien, licencié ès sciences, des renseignements qu'il a bien voulu nous donner sur ces questions.

11. La thèse de doctorat en médecine de M. WURMAN, soutenue en 1939, est consacrée à l'Etude expérimentale et thérapeutique d'un extrait de *Tabernanthe Mannii* d'origine gabonaise.

12. E. DE WILDEMAN. *Mission E. Laurent*, 1903-1904, I, p. 538-539.



FIG. 11. — *Tabernanthe* sp.

Échantillon provenant de l'Herbier du Jardin Botanique de Bruxelles.
(Réduit à 4/10.)

afin de déterminer s'il ne s'agit pas de simples formes qui pourraient posséder les mêmes propriétés pharmacodynamiques ».

POUR F. PELLEGRIN⁽¹³⁾, le caractère de la couleur des fleurs n'a pas non plus d'importance puisque « les échantillons du R. P. KLAINE, reconnus par STAFF lui-même comme Ibogas vrais, ont d'après le collecteur les fleurs jaunes ou jaunâtres ».

Ajoutons que certains échantillons envoyés par le Pharmacien Colonel LAFFITTE présentaient le caractère de dissemblance des feuilles d'une même paire et qu'on a pu en extraire de l'ibogaïne.

Par contre, il n'est pas exclu qu'il existe, en dehors du *Tabernanthe Iboga* H. Bn. typique et de ses variétés, au moins une autre espèce de *Tabernanthe*. C'est ce que pense G. LE TESTU, administrateur en chef honoraire des colonies⁽¹⁴⁾ qui, relatant qu'il a fait arracher dans les villages Appindji en 1924 et Masango en 1927 de véritables fagots d'Iboga, ajoute : « N'y en a-t-il pas deux espèces, l'une à feuilles pétiolées, l'autre à feuilles sessiles et auriculées, la seconde à fruits mamelonnés ? »

C'est ce que pense également le R. P. GILLET⁽¹⁵⁾, directeur du Jardin d'essais de la Mission de Kisantu (Congo belge) qui cultivait deux *Tabernanthe* aisément reconnaissables, en particulier, par la forme de leurs fruits. Le fait que le R. P. GILLET a pu suivre le développement de ces deux *Tabernanthe* est un argument sérieux en faveur de l'existence de deux espèces de ce genre, séparées par des caractères nets. Voici ce que le R. P. GILLET dit de ces deux *Tabernanthe* :

Tabernanthe Iboga H. Bn. (Afrique tropicale) : petit arbuste formant de jolis buissons. Sa fleur pendante blanc rosé a les pétales contournés en pointe se recouvrant sur le calice. Ses fruits ordinairement par paires ont la forme de petites gousses cylindriques de teinte jaune orange allant en s'amincissant en pointe molle; on en retire l'ibogaïne, tonique du cœur à propriétés anesthésiques.

Tabernanthe sp. (Afrique tropicale) : assez grand arbuste des marais, ornemental, dont les fruits ont l'aspect de citrons se terminant en pointe. Ils pendent au bout d'un long pédoncule; les graines, amères, à propriétés anesthésiques, doivent contenir un principe analogue à l'ibogaïne.

On peut regretter que LE TESTU et le R. P. GILLET n'aient pas donné de plus amples détails sur les espèces qu'ils pensent être différentes du *Tabernanthe Iboga* H. Bn., leurs observations sont cependant très intéressantes.

13. F. PELLEGRIN. La flore du Mayombe d'après les récoltes de M. G. LE TESTU. *Mém. Soc. linn. Normandie, Section Botan.*, 1928, 1, p. 29.

14. G. LE TESTU. Notes sur les cultures indigènes dans l'intérieur du Gabon. *Rev. Bot. appl.*, 1940, 20, p. 544.

15. R. P. GILLET. *Catalogue des plantes du Jardin d'Essais de la Mission de Kisantu (Congo belge)*, Bruxelles, 1927, p. 87.

En effet, pour LE TESTU, il existerait un *Tabernanthe* à feuilles sessiles ; pour le R. P. GILLET, un *Tabernanthe* plus grand que le *Tabernanthe Iboga* H. Bn. Pour l'un et l'autre, les fruits de ces *Tabernanthe* seraient différents de ceux du *Tabernanthe Iboga* H. Bn. On est tenté, même, de rapprocher ces caractères de ceux donnés par STAPF pour le *Tabernanthe subsessilis* qui apparaît déjà, à la simple lecture des diagnoses, comme le plus différent du *Tabernanthe Iboga* H. Bn. Il est en effet plus grand (4 m.,50 de haut), non buissonnant, à feuilles sessiles, à fruits en forme de citrons.

Enfin il n'est pas impossible que d'autres espèces ou d'autres variétés de *Tabernanthe*, non décrites dans les diagnoses de STAPF, soient encore à créer. A ce sujet et pour être complet, nous reproduisons ci-contre la photographie (fig. 11) d'un échantillon de l'herbier de Bruxelles appartenant sans aucun doute au genre *Tabernanthe*. Son fruit est le même que celui du *Tabernanthe Iboga*, mais ses feuilles sont tout à fait particulières : ovales, arrondies, elles mesurent 10 cm. de long environ sur 5 cm. de large. Elles sont très brusquement acuminées (acumen long de 1 cm. à 1 cm.,2) et en coin à la base, à tel point que beaucoup d'entre elles ont un plan de symétrie perpendiculaire à la nervure principale (fig. 11).

En conclusion, au point de vue botanique, la question des Ibogas n'est pas résolue. STAPF avait retenu 5 espèces de *Tabernanthe* qui semblent discutables, sauf le *Tabernanthe Iboga* H. Bn. Celui-ci doit comporter des variétés parmi lesquelles on peut ranger peut-être certaines des espèces de STAPF. Par contre, des coloniaux avertis des choses de la Botanique admettent qu'il doit exister une deuxième espèce de *Tabernanthe* ; les caractères qu'ils en donnent rapprocheraient cette dernière espèce du *Tabernanthe subsessilis* de STAPF.

CHAPITRE IV

Étude morphologique et histologique du *Tabernanthe Iboga* H. Bn.

Nous avons eu à notre disposition des échantillons récoltés par le Pharmacien Colonel LAFFITTE et rapportés par lui au *Tabernanthe Iboga* H. Bn. (1). Des échantillons d'Iboga provenant du Gabon et qui nous ont été fournis par M. RAYMOND-HAMET ont

1. Notons que le Pharmacien Colonel LAFFITTE a signalé que ces échantillons possédaient des feuilles opposées et de « taille inégale », ce caractère étant rapporté par STAPF au *Tabernanthe tenuiflora*.

été examinés comparativement. Des coupes ont été également pratiquées sur les racines d'Iboga qui nous ont servi dans la partie chimique de ce travail ; enfin, quelques échantillons de tiges feuillées différant morphologiquement du *Tabernanthe Iboga* type, mais se rapprochant d'espèces de *Tabernanthe* décrites par STAPF, ont été également examinés.

I. Racine. — ETUDE MORPHOLOGIQUE (fig. 12 et 13). — Cette racine, déjà décrite par A. LANDRIN ⁽²⁾ est pivotante, plus ou moins contournée, parfois assez grosse (elle atteint 15 à 20 cm. de diamètre au collet). Il s'en détache de nombreuses racines secondaires peu divergentes.

Elle arrive en Europe sous forme de gros tronçons comprenant la totalité de la racine principale (peu riche en alcaloïdes, nous le verrons plus loin), et plus souvent sous forme de racines secondaires entières ou en fragments de 15 à 20 cm. de long, ridées longitudinalement, et de forme plus ou moins mouvementée ; les racines moyennes se cassent d'un seul coup et nettement en biseau.

L'écorce est de couleur brunâtre à chamois ; elle est mince, peu ridée ou crevassée. Sa partie superficielle, friable, se détache facilement à l'ongle et se réduit aisément en poudre. Sa partie interne est adhérente au bois et présente un aspect fibreux.

Le bois est dur (l'ongle le raye à peine), la coupure est lisse et brillante, sa cassure, souvent en biseau, est peu fibreuse ; sa couleur est jaune pâle.

L'odeur est nulle, la saveur amère et styptique ; elle produit, quand on la mâche, une sensation d'anesthésie au bout de quelques minutes.

Sous la lumière de WOOD, ni le bois, ni l'écorce de la racine d'Iboga ne deviennent fluorescents.

ETUDE HISTOLOGIQUE. 1° *Tabernanthe Iboga* H. Bn : échantillons récoltés par le Pharmacien Colonel LAFFITTE aux environs de Brazzaville en 1933. — L'étude histologique du *Tabernanthe Iboga* H. Bn. avait déjà été effectuée par A. LANDRIN ⁽³⁾. Nous l'avons reprise en étudiant comparativement des échantillons de plusieurs provenances.

Des coupes transversales et longitudinales ont été pratiquées sur des échantillons de 2 à 9 mm. de diamètre et traitées par la méthode de la double coloration ou par le rouge Soudan III.

En coupe transversale (fig. 14 et 15), de l'extérieur vers l'intérieur, on rencontre un suber assez mince, régulier, puis 1 à 2

2. A. LANDRIN. De l'Iboga et de l'ibogaïne. *Thèse Doct. Méd.*, Paris, 1905, p. 29-29.

3. A. LANDRIN. De l'Iboga et de l'ibogaïne, *Thèse Doct. Méd.*, Paris, 1905, p. 19-36.

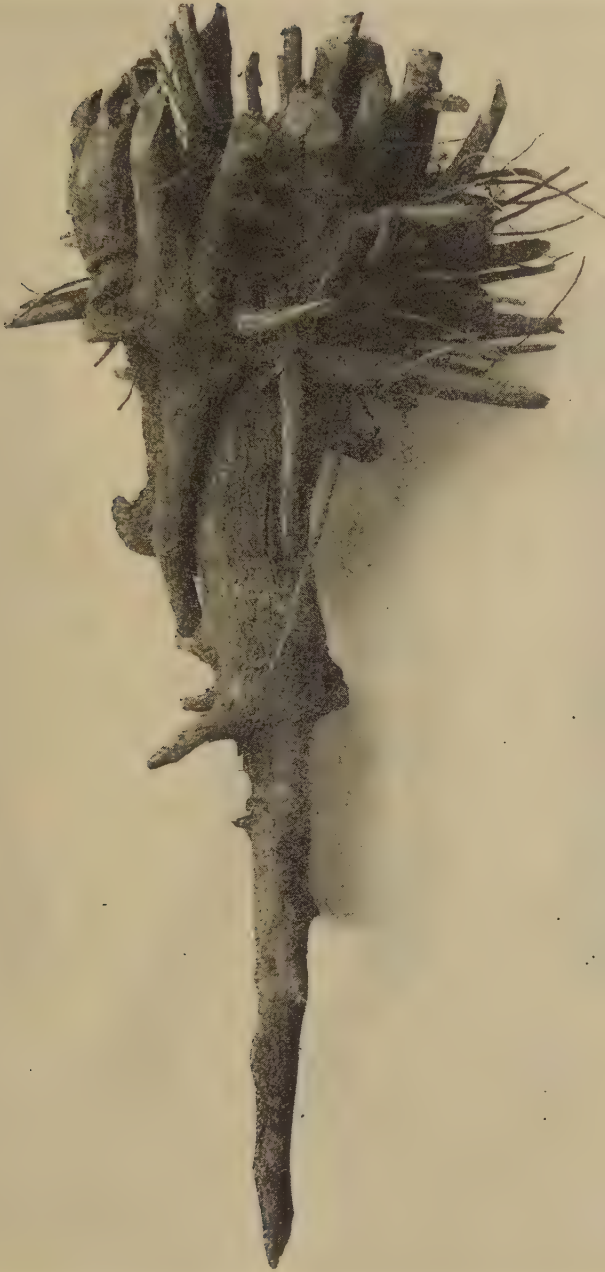


FIG. 12. — Souche de *Tabernanthe Iboga* H. Bn.
Échantillon provenant de la région de Fernan-Vaz, Gabon.
(Réduit au 1/3 environ).



FIG. 13. — Petites racines de *Tabernanthe iboga* H. Bn.
Échantillons provenant de la région de Fernan-Vaz, Gabon.
(Grandeur naturelle).

assises de phelloderme renfermant quelques cristaux prismatiques d'oxalate de calcium ; immédiatement au-dessous, on observe un anneau scléreux presque continu, formé de 1 ou 2 assises de cellules peu épaisses, allongées tangentiellement ; elles sont disposées en file avec les cellules sous-jacentes et proviennent vraisemblablement de l'assise génératrice subéro-phellodermique.

Le parenchyme cortical, formé de cellules à parois minces, arrondies et riches en amidon, renferme quelques amas de grosses cellules scléreuses à lumen étroit, fortement canaliculées. Ces amas sont beaucoup plus nombreux dans la région périecyclique.

Dans le parenchyme libérien se trouvent d'assez nombreux

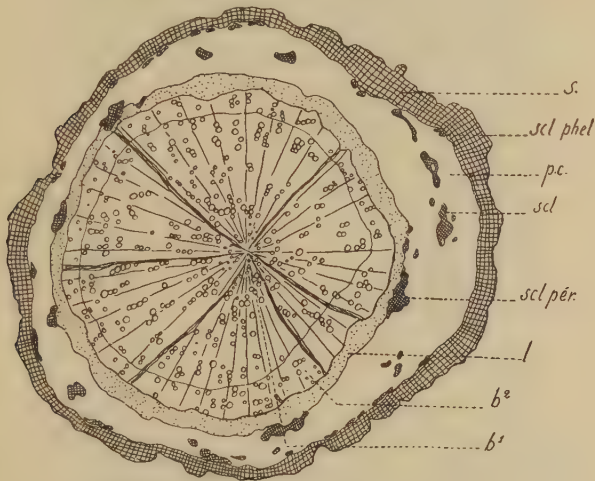


FIG. 14. — Racine de *Tabernanthe iboga* H. Bn.
Échantillon récolté par le Pharmacien Colonel LAFFITTE.

Coupe transversale, schéma ; s., suber ; scl. phel., sclerenchyme phellodermique ; p. c., parenchyme cortical ; scl., cellules scléreuses ; scl. pér., sclerenchyme périecyclique ; l., liber ; b², bois secondaire ; b¹, bois primaire. (Grossissement : 16 diamètres.)

prismes d'oxalate de calcium. Le bois secondaire, formé de vaisseaux de petites dimensions et de fibres lignifiées, est divisé par des rayons médullaires bi ou tri-sériés.

L'examen des coupes longitudinales (fig. 16) a permis de reconnaître que les amas scléreux périecycliques (parfois très peu colorés par le vert d'iode), sont constitués par des cellules scléreuses peu allongées.

Au moyen du rouge Soudan III, des laticifères n'ont été mis en évidence dans aucun de ces échantillons. Cependant, il est possible que, dans ce cas, les formations libériennes secondaires ne contiennent plus d'appareil sécréteur et que celui des forma-

tions primaires ait été écrasé et oblitéré par des adjonctions nouvelles de tissus.

2° *Tabernanthe Iboga* : échantillons provenant des régions côtières du Gabon (région de Fernan-Vaz) :

Dans des échantillons de même dimension provenant d'Ibogas

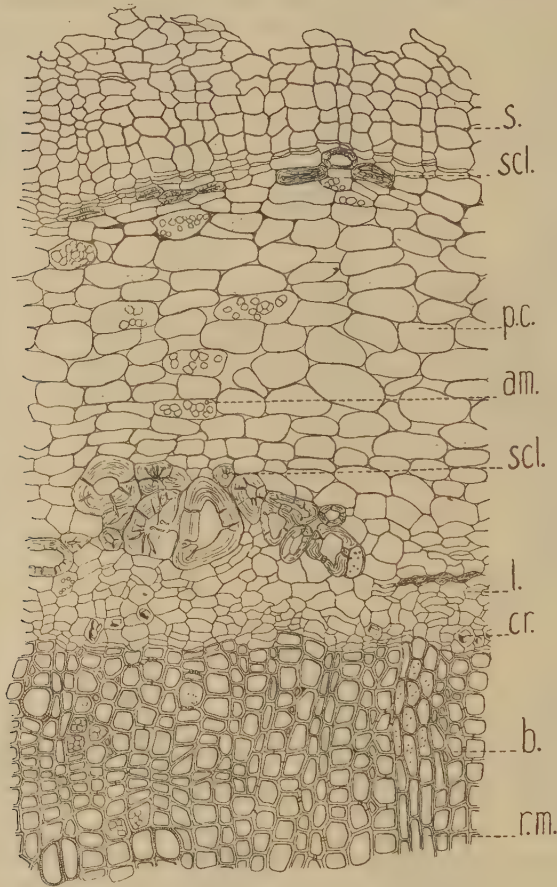


FIG. 15. — *Tabernanthe Iboga* H. Bn.

Échantillon récolté par le Pharmacien Colonel LAFFITTE.

Coupe transversale : s., suber; scl., cellule scléreuse; p. c., parenchyme cortical; am., amidon; l., liber; cr., prismes d'oxalate de calcium; b., bois; r. m., rayon médullaire. (Grossissement : 75 diamètres.)

de la région côtière, on note des différences assez nettes. Sous le phelloderme, on ne rencontre que quelques cellules scléreuses allongées tangentiellement au lieu d'un anneau presque continu.

Les éléments seléreux du parenchyme cortical et de la région péri-cyclique sont presque toujours absents. Par contre, des laticifères ont été mis en évidence par le Soudan III dans la région libérienne (fig. 17 et 18).

3° *Tabernanthe Iboga* : échantillons provenant de l'intérieur du Gabon. — Ils présentent des caractères analogues à ceux des échantillons provenant du bord de la mer. Les autres racines d'Iboga sur lesquelles nous avons pratiqué des coupes, en particulier celles qui ont servi à l'étude chimique, présentaient des

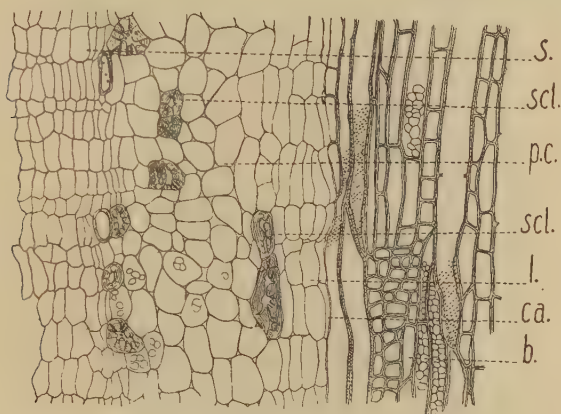


FIG. 16. — Racine de *Tabernanthe Iboga* H. Bn
Échantillon récolté par le Pharmacien Colonel LAFFITTE.

Coupe longitudinale : s., suber; scl., cellule scléreuse; p. c., parenchyme cortical; l., liber; ca., cambium; b., bois. (Grossissement : 75 diamètres.)

caractères anatomiques identiques à ceux des échantillons du bord de la mer.

LOCALISATION DES ALCALOÏDES. — Celle-ci a été effectuée par M^{lle} I. SÉRO (*) qui, dans sa thèse, indique qu'en traitant les coupes de racines d'Iboga par les vapeurs d'iode, le contenu des laticifères se colore en jaune orangé. Des coupes, préalablement traitées pendant dix-huit heures par l'alcool tartrique au 1/20^e, lavées à l'alcool, puis soumises aux vapeurs d'iode, ne donnent pas cette réaction qui est due aux principes alcaloïdiques du latex.

Après avoir essayé, sans succès, d'autres techniques de locali-

4. M^{lle} I. SÉRO. Une Apocynacée d'Afrique équatoriale, *Tabernanthe Iboga*. Thèse Doct. Univ. (Pharmacie), Toulouse, 1944, p. 31.

sation, nous avons adopté la méthode décrite par M^{lle} SÉRO. Nous avons obtenu une coloration brun orangé des laticifères pour les coupes soumises directement aux vapeurs d'iode, et une coloration jaune beaucoup moins forte avec les coupes préalablement traitées par l'alcool tartrique; en outre, nous avons retrouvé ce que M^{lle} SÉRO avait déjà constaté, à savoir que certaines cellules du

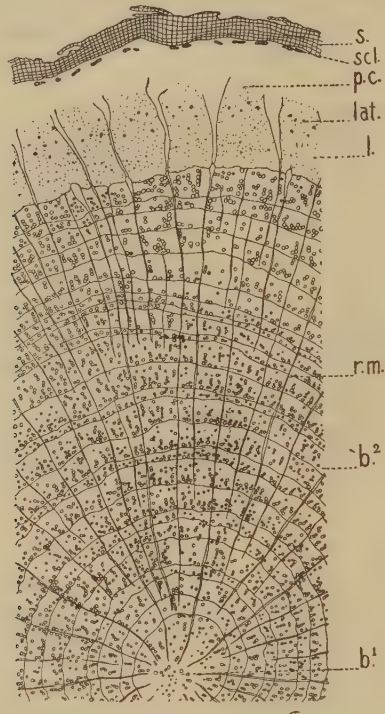


FIG. 17. — Racine de *Tabernanthe Iboga* H. Bn.
Échantillon provenant des régions côtières du Gabon.

Coupe transversale, schéma : *s.*, suber; *scl.*, cellule scléreuse; *p. c.*, parenchyme cortical; *lat.*, laticifère; *l.*, liber; *r. m.*, rayon médullaire; *b*², bois secondaire; *b*¹, bois primaire. (Grossissement : 40 diamètres.)

parenchyme ligneux se colorent également en brun orangé et contiendraient donc des alcaloïdes. Ceci expliquerait le fait que, comme nous le verrons dans la partie chimique, le bois seul, totalement dépourvu d'écorce, renferme encore une proportion notable d'alcaloïdes.

II. **Tiges.** — ETUDE MORPHOLOGIQUE. — Elles s'élèvent presque

verticalement et sont dépourvues de feuilles jusqu'à une certaine hauteur, où leur couleur brunâtre devient plus accusée. Ces tiges sont relativement minces; elles portent des stries longitu-

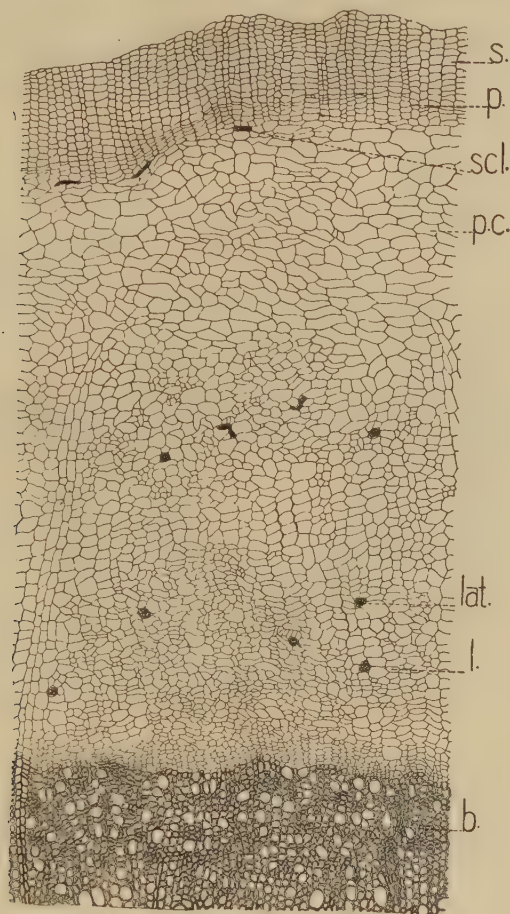


FIG. 18. — Racine de *Tabernanthe Iboga* H. Bn.
Échantillon provenant des régions côtières du Gabon.

Coupe transversale ; s., *suber* ; p., phelloderme ; scl., cellule scléreuse ; p. c., parenchyme cortical ; lat., laticifère ; l., liber ; b., bois, (Grossissement ; 42 diamètres.)

dinales sinueuses qui se rejoignent entre elles en formant une sorte de réseau. Elles sont marquées de place en place par de petits bourrelets arrondis et circulaires qui représentent des traces

foliaires. Elles se cassent facilement et leur cassure, plus franche que celle des racines, non en biseau, permet de voir une écorce très mince recouvrant un bois blanc grisâtre ou ocré; la moelle est en grande partie résorbée.

ETUDE HISTOLOGIQUE. — 1° *Tabernanthe Iboga* H. Bn ; échantillons récoltés par le Pharmacien Colonel LAFFITTE. — Des coupes ont été pratiquées sur de nombreuses tiges de 1 à 10 mm. de diamètre (fig. 19, 20, 21).

Le suber est formé de plusieurs assises de cellules très régulières et fortement colorées.

Sous le phelloderme, on observe une ou deux assises de petites

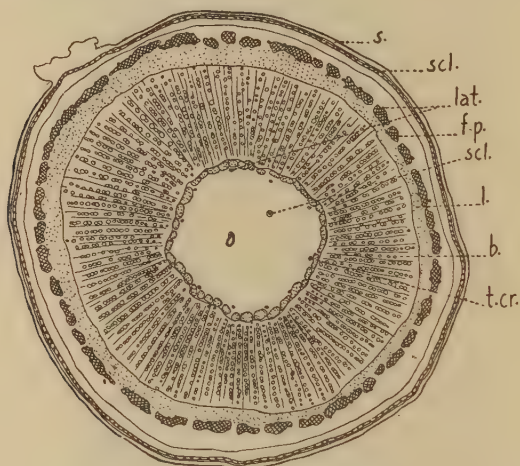


FIG. 19. — Tige de *Tabernanthe Iboga* H. Bn.

Échantillon récolté par le Pharmacien Colonel LAFFITTE.

Coupe transversale, schéma : s., suber ; scl., cellule scléreuse ; lat., laticifère ; f. p., fibres péricycliques ; l., liber ; b., bois ; t. cr., tissu criblé pérимédullaire. (Grossissement : 40 diamètres.)

cellules scléreuses polygonales à parois assez épaissies formant un anneau continu. Elles s'alignent en files avec les cellules du phelloderme qui, au voisinage des cellules scléreuses, renferment fréquemment des prismes d'oxalate de calcium. La zone externe du parenchyme cortical présente des épaississements collenchymateux.

La région péricyclique est caractérisée par des amas de fibres peu colorables, arrondies, particulières à la famille des Apocynacées.

Le système libéro-ligneux est continu; le bois est constitué par

des vaisseaux de petites dimensions et des fibres; les rayons médullaires, unisériés, sont entièrement lignifiés.

Le tissu criblé périmédullaire est peu développé. La moelle, parfois résorbée au centre, est formée de cellules arrondies de grande taille. Sur la plupart des coupes, on rencontre, dans la région médullaire, de grosses cellules scléreuses polygonales à parois très épaisses, canaliculées et à lumen ponctiforme.

Les laticifères ont été mis en évidence par le Soudan III dans

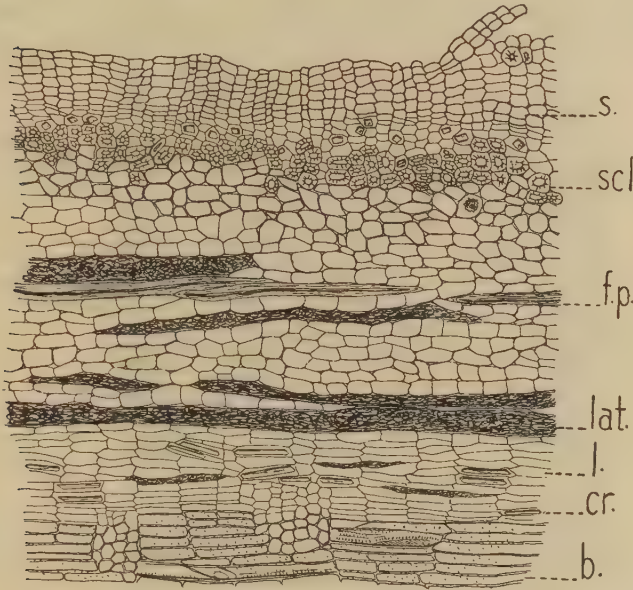


FIG. 20. — Tige de *Tabernanthe Iboga* H. Bn.

Échantillon provenant des régions côtières du Gabon.

Coupe longitudinale : s., suber; scl., cellules scléreuses; f. p., fibres péricycliques; lat., laticifères; l., liber; b., bois; cr., oxalate de calcium. (Grossissement : 80 diamètres.)

la région périecyclique, le liber normal, le tissu criblé périmédullaire et la périphérie de la moelle.

L'oxalate de calcium sous forme de prismes est présent dans tous les parenchymes.

Dans les tiges jeunes, à la partie supérieure et au niveau des nœuds, il y a dans le parenchyme cortical de grosses cellules scléreuses analogues à celles observées dans la moelle.

2° *Autres échantillons* : Ces caractères se retrouvent dans toutes les tiges d'Iboga que nous avons examinées : échantillons pro-

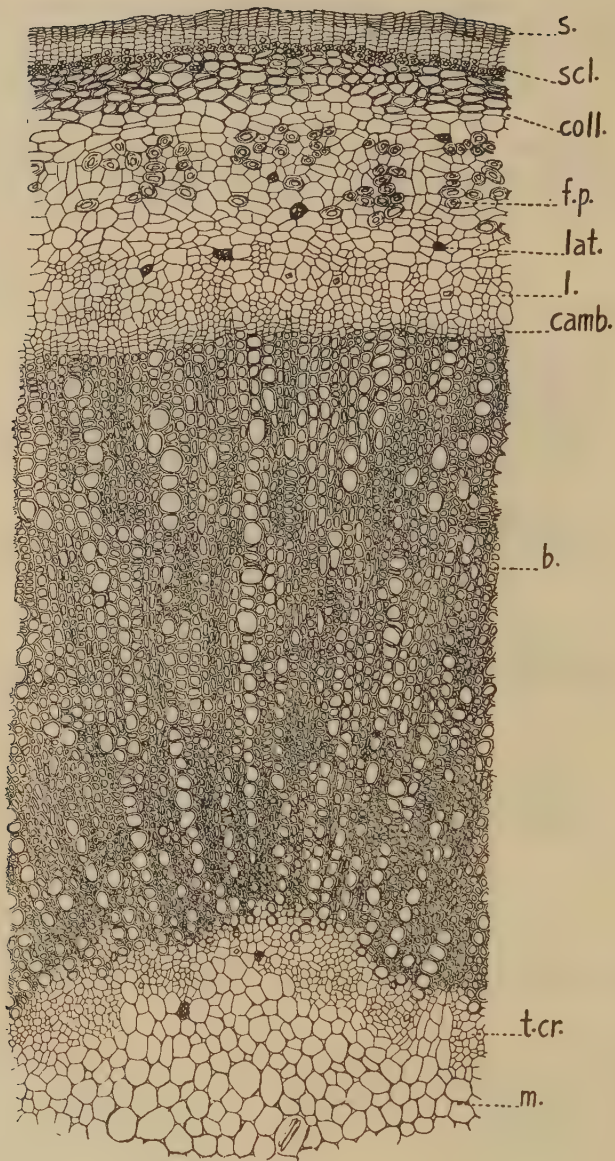


FIG. 21. — Tige de *Tabernanthe Iboga* H. Bn.
Échantillon provenant des régions côtières du Gabon.

Coupe transversale ; *s.*, suber ; *scl.*, anneau scléreux ; *coll.*, collenchyme ; *f. p.*, fibres péricycliques ; *lat.*, laticifères ; *l.*, liber ; *camb.*, cambium ; *b.*, bois ; *t. cr.*, tissu criblé périmédullaire ; *m.*, moelle. (Grossissement : 83 diamètres.)

venant du bord de la mer et de l'intérieur du Gabon, tiges de *Tabernanthe* se rapprochant de certaines espèces de STAFF (*Tabernanthe Mannii*, *T. Bocca*, *T. subsessilis*).

III. Feuilles. — ETUDE MORPHOLOGIQUE. — Nous avons vu plus haut les différences morphologiques présentées par les feuilles des différentes espèces ou variétés de *Tabernanthe*. Nous jugeons donc inutile d'y revenir ici.

ETUDE HISTOLOGIQUE. — 1° *Tabernanthe Iboga* H. Bn. : échantillons récoltés par le Pharmacien Colonel LAFFITTE. — Des coupes

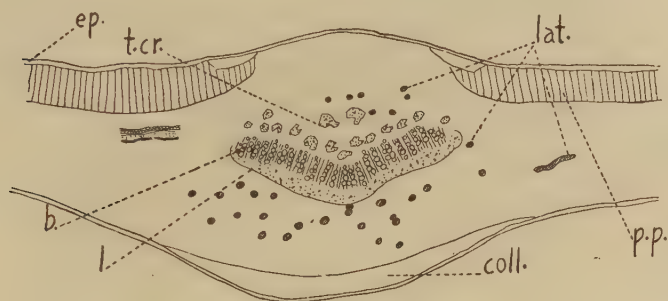


FIG. 22. — Feuille de *Tabernanthe Iboga* H. Bn.
Échantillon provenant des régions côtières du Gabon.

Coupe transversale du limbe au niveau de la nervure médiane, schéma : *ep.*, épiderme ; *p. p.*, parenchyme palissadique ; *lat.*, laticifères ; *t. cr.*, tissu criblé pérимédullaire ; *b.*, bois ; *l.*, liber ; *coll.*, collenchyme. (Grossissement : 58 diamètres.)

ont été pratiquées au niveau de la nervure médiane, peu marquée. Les épidermes sont glabres, à cuticule assez épaisse, en feston.

Au niveau de la nervure, sous l'épiderme inférieur, on note la présence de collenchyme ; quelques cellules collenchymateuses se trouvent sous l'épiderme supérieur, de part et d'autre de la nervure.

Il y a un seul arc libéro-ligneux avec tissu criblé pérимédullaire. On trouve des laticifères dans le parenchyme fondamental, le liber normal et dans le tissu criblé pérимédullaire où ils sont particulièrement nombreux et de grande dimension.

Le limbe présente une structure normale asymétrique, avec une ou deux assises de tissu palissadique peu régulier ; on y rencontre également quelques laticifères. On note la présence de cristaux nombreux d'oxalate de calcium dans tous les tissus, sauf le bois (prismes parfois allongés, macles).

2° Les coupes de feuilles d'*Iboga* provenant des régions côtières

et de l'intérieur du Gabon présentent les mêmes caractères (fig. 22 et 23).

Nous avons également examiné des feuilles d'Iboga dont les caractères morphologiques se rapprochent de ceux donnés par STAPF pour les *Tabernanthe subsessilis*, *T. Bocca*, *T. Mannii* et *T. tenuiflora* : les différences anatomiques constatées sont peu importantes : nervure médiane plus ou moins saillante, arc libéro-

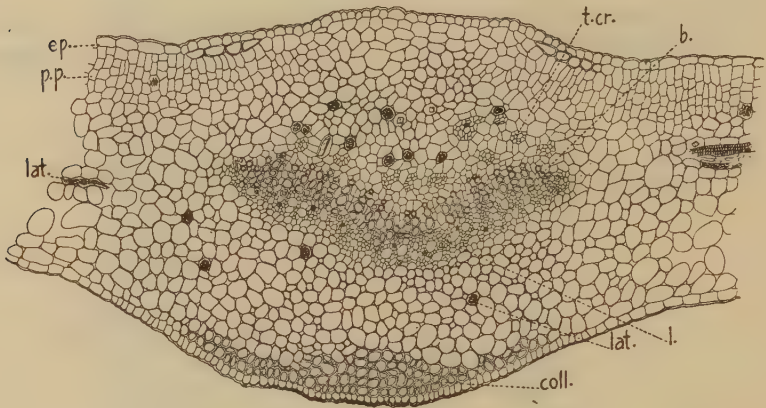


FIG. 23. — Feuille de *Tabernanthe Iboga* H. Bn.
Échantillon provenant des régions côtières du Gabon.

ep., épiderme; p. p., parenchyme palissadique; lat., laticifères; t. cr., tissu criblé périnécrotique; b., bois; l., liber; coll., collenchyme. (Grossissement : 85 diamètres.)

ligneux plus ou moins ouvert, abondance plus ou moins grande de l'oxalate de calcium, généralement en prismes.

IV. Fruits. — ETUDE MORPHOLOGIQUE. — Comme nous l'avons dit précédemment, les baies d'Iboga sont de forme assez variable, soit allongées et acuminées, soit oblongues, soit presque arrondies.

Les fruits de *Tabernanthe Iboga* H. Bn. type ont de 2 cm.,5 à 4 cm. de long (y compris l'acumen qui atteint 1 cm. de long), sur 1 cm.,2 à 1 cm.,5 de large. Ils sont disposés isolés ou par deux, pendants sur de longs pédoncules minces de 3 à 4 cm. de long.

De couleur jaune ou jaune orangé et de consistance molle à l'état frais, ils deviennent par dessiccation d'une couleur chamois clair tirant un peu sur le jaune et le péricarpe, mince et membraneux, devient très cassant.

Les graines, au nombre de 10 à 20, sont englobées dans une sorte de pulpe. Ce tissu mucilagineux devient parcheminé et dur

par dessiccation et difficile à détacher des graines sur lesquelles il est littéralement collé.

Signalons qu'il existe aussi des *Tabernanthe* à fruits verruqueux; la surface de ceux-ci est soulevée de nombreuses petites éminences plus ou moins arrondies, ce qui donne alors au péricarpe, au lieu de l'aspect lisse habituel, un aspect chagriné. A l'état sec, leur couleur est plus foncée, leur péricarpe est beaucoup plus épais que celui des fruits lisses.

Les graines sont ovoïdes, et mesurent de 4 à 6 mm. de longueur sur 3 à 4 mm. d'épaisseur. Leur tégument noirâtre présente un

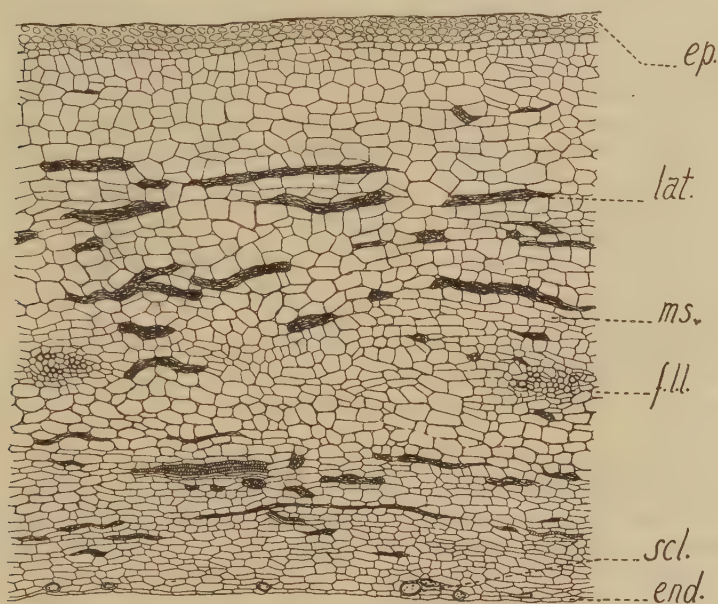


FIG. 24. — Péricarpe du *Tabernanthe Iboga* H. Bn.

Échantillon récolté par le Pharmacien Colonel LAFFITTE.

Coupe transversale : *ep.*, épiderme; *lat.*, laticifère; *ms.*, mésocarpe; *f. l.*, faisceau libéro-ligneux; *scl.*, cellule scléreuse; *end.*, endocarpe. (Grossissement : 55 diamètres.)

aspect chagriné, en raison des sillons qu'il forme en pénétrant plus ou moins profondément dans l'albumen; celui-ci est blanc jaunâtre, assez dur, huileux. Il entoure l'embryon à 2 cotylédons plats.

ETUDE HISTOLOGIQUE. — 1° **Péricarpes.** *Tabernanthe Iboga* H. Bn : échantillons récoltés par le Pharmacien Colonel LAFFITTE

(fig. 24). — Ces péricarpes sont minces et lisses. Sur une section transversale, on observe un épicarpe formé de cellules petites et régulières.

Le mésocarpe est constitué dans sa zone externe par des cellules arrondies, à parois plus ou moins gélifiées (en tout cas épaissies et à contours peu nets). Dans la zone médiane du mésocarpe, les cellules sont plus volumineuses et un peu allongées tangentiellement. Elles laissent entre elles des méats. Dans cette région, les laticifères sont très nombreux; ils se présentent sous une forme arrondie ou sont allongés en tubes suivant qu'ils sont coupés perpendiculairement ou non à leur axe. Ils ont un aspect granuleux. Dans la partie profonde de cette zone, on trouve une première série de faisceaux libéro-ligneux, coupés transversalement. Dans la zone la plus interne du mésocarpe, les cellules sont plus petites et très aplaties. Les laticifères y sont moins volumineux. On trouve une seconde série de faisceaux libéro-ligneux coupés longitudinalement. Enfin, on observe quelques cellules scléreuses, peu épaissies.

L'endocarpe est formé de cellules à parois minces et aplaties tangentiellement.

Des coupes ont été pratiquées sur des péricarpes d'autres fruits lisses de *Tabernanthe*. Elles présentaient exactement les mêmes caractères.

Les fruits verruqueux ont également la même structure, mais le mésocarpe est plus épais et les laticifères y sont encore plus nombreux et de plus grandes dimensions.

2° Graines. — *Tabernanthe Iboga* H. Bn. : échantillons récoltés par le Pharmacien Colonel LAFFITTE (fig. 25). — Les graines possèdent un albumen charnu et ruminé, le tégument y pénétrant plus ou moins profondément et y découpant de nombreuses anfractuosités.

Le tégument ne présente qu'une zone bien différenciée, son assise externe. Celle-ci est formée d'une seule rangée de cellules basses au niveau des anfractuosités; elle comporte plusieurs rangées de cellules allongées, à parois épaissies, lignifiées et ponctuées dans les parties saillantes.

Les cellules tégumentaires sous-jacentes sont complètement écrasées et leurs parois sont demeurées cellulodiques.

L'albumen est formé de cellules polyédriques, riches en huile et en aleurone.

Il est intéressant de rapprocher cette structure de celle décrite par P.-V. LÉGER (°) pour les graines de *Tabernamontana* (genre

5. P.-V. LÉGER. Recherches sur la structure anatomique du tégument séminal des Apocynacées et des Asclépiadacées. Thèse Doct. Univ. (Pharmacie), Paris, 1913.

très voisin, nous l'avons vu, du genre *Tabernanthe*) et en particulier du *Tabernamontana Barteri* Hook. La section transversale des graines de cette espèce présente aussi sur son pourtour une série de crêtes et d'anfractuosités dues à la multiplication discontinue de l'assise externe du tégument; comme chez le *T. Iboga*, l'assise interne est restée indifférenciée.

Dans les genres voisins étudiés également par LÉGER, on observe



FIG. 25. — Graine de *Tabernanthe Iboga* H. Bn.

Échantillon récolté par le Pharmacien Colonel LAFFITTE.

Coupe transversale : t. s., tégument séminal; a. e., assises externes; al., albumen. (Grossissement : 55 diamètres.)

soit une assise externe plus ou moins épaissie, mais non dédoublée et une assise interne non différenciée (*Cerbera*, *Tanghinia*, *Ochrosia*, *Kopsia*, *Vinca*, *Voacanga*), soit une assise externe dédoublée et une assise interne bien différenciée et persistante (*Amsonia*).

CHAPITRE V

Falsifications de l'Iboga.

En 1923, dans son *Catalogue descriptif des Collections botaniques du Musée Colonial de Marseille*, H. JUMELLE (1) signalait l'existence, dans ce Musée, de bois de faux Iboga « employé par les indigènes à la place du véritable Iboga quand celui-ci manque ».

1. H. JUMELLE. Catalogue des collections botaniques du Musée Colonial de Marseille. *Ann. Musée Colonial Marseille*, 4^e série, 1923, 1, p. 26.

D'autre part, d'après le Pharmacien Colonel LAFFITTE, il existait, en dehors de l' « Iboga véritable » ou « Iboga irrésistible » ou « Iboga Roi », trois succédanés de l'Iboga. Il les envoya en 1933 à la Faculté de Pharmacie de Paris, au Laboratoire d'études des Matières premières végétales des Pays chauds, sous les noms respectifs de racines de *Bitéké*, d'*Ouali* et de *Sinébikali*.

Ces échantillons botaniques furent identifiés par M. F. PELLEGRIN, sous-directeur de la Section de Phanérogamie du Muséum d'Histoire Naturelle de Paris. Ils se rapportaient respectivement au :

Pterotaberna inconspicua Stapf (*Bitéké*), Apocynacées ;

Rauwolfia vomitoria Afz. (*Ouali*), Apocynacées ;

Quassia africana H. Bn. (*Sinébikali*), Simarubacées.

Enfin, en 1939 et 1940, RAYMOND-HAMET (2) signalait avoir reçu du Gabon, à la place des racines d'Iboga, des racines de *Rauwolfia monbasiana* Stapf (3) et de *Pterotaberna inconspicua* Stapf, variété *macrantha* Raymond-Hamet. Reprenant le terme de JUMELLE, il les appelle « Faux Ibogas ». Elles sont, comme nous allons le voir, assez semblables macroscopiquement aux racines d'Iboga. Mais leur action physiologique, d'après RAYMOND-HAMET (4), est totalement différente, et il s'agirait, d'après cet auteur, de falsifications et non de succédanés.

Notons que le *Rauwolfia monbasiana* Stapf et le *Pterotaberna inconspicua* Stapf sont des arbustes dont l'aspect général est assez voisin de celui du *Tabernanthe Iboga* H. Bn.

Le *Rauwolfia monbasiana* Stapf, qui mesure 1 m.,50 de hauteur environ, s'en distingue par ses feuilles sans stipules, verticillées par quatre. Ses fruits sont de petites drupes solitaires ou accouplées, rouges à maturité.

Le *Pterotaberna inconspicua* Stapf, qui atteint 3 m. de haut, a des feuilles stipulées et opposées comme celles du *Tabernanthe Iboga* H. Bn. Ses fruits ailés le distinguent nettement de ce dernier.

RAYMOND-HAMET a bien voulu nous confier des échantillons botaniques de ces deux espèces, et nous en avons fait l'étude histologique comparativement à celle du *Tabernanthe Iboga* H. Bn.

2. RAYMOND-HAMET. Le problème du vrai et des faux Iboga. *Rev. Botan. appl.*, 1940, 20, p. 251-262.

3. Le *Rauwolfia monbasiana* Stapf ne diffère du *Rauwolfia vomitoria* Afz. que par ses inflorescences et son style glabres.

4. RAYMOND-HAMET. Sur un nouveau faux Iboga pharmacologiquement actif. *C. R. Ac. Sc.*, 1940, 210, p. 789. L'Iboga, drogue défatigante mal connue. *Bull. Acad. Méd.*, 1941, 124, p. 243. Sur un faux Iboga doué de propriétés pharmacodynamiques très différentes de celles du véritable Iboga. *C. R. Ac. Sc.*, 1939, 209, p. 533. Le problème du vrai et des faux Iboga. *Rev. Bot. appl.*, 1940, 20, p. 258.



FIG. 26.

A gauche : racines de *Pterotaberna inconspicua* Stapf (grandeur naturelle) ; à droite : racine de *Rauwolfia monbasiana* Stapf (grandeur naturelle).

ETUDE MORPHOLOGIQUE
DES RACINES DE « *RAUWOLFIA MONBASIANA* » STAPF.

Ces racines (fig. 26), du moins les échantillons que nous avons eus entre les mains, sont du même diamètre que les racines moyennes d'Iboga et d'aspect assez semblable. Elles ont une couleur gris chamois tirant sur le jaune, plus claire que celle des racines d'Iboga. Le bois est jaune, l'écorce dure et cassante et un peu plus épaisse que celle de l'Iboga. Lorsque l'on brise une racine de *Rauwolfia*, l'écorce se casse souvent à un endroit différent du bois, tandis que, pour l'Iboga, bois et écorce sont beaucoup plus adhérents l'un à l'autre.

Le bois des racines de *Rauwolfia monbasiana* est très fibreux, moins dur que celui de l'Iboga. Si on met une goutte d'acide azotique sur la section d'une racine de *Rauwolfia*, celle-ci rougit fortement (*). Sous la lumière de Wood, la section de la racine de *Rauwolfia*, et particulièrement de l'écorce, présente une belle fluorescence bleue, encore exaltée si on trempe au préalable cette racine dans une solution diluée d'acide sulfurique.

ETUDE HISTOLOGIQUE DU « *RAUWOLFIA MONBASIANA* » STAPF.

I. RACINE (fig. 27, 28, 29). — Des coupes ont été pratiquées en section transversale et longitudinale sur des racines de 2 à 12 mm. de diamètre. De l'extérieur à l'intérieur, on note un suber caractéristique, irrégulier, très épais, constitué par des assises de cellules régulières aplaties tangentiellement, alternant avec des assises de grosses cellules irrégulières distendues radialement.

Sous ce suber, après quelques assises de phelloderme difficilement visibles, se trouve un parenchyme cortical à cellules assez grandes, allongées tangentiellement. Dans la partie la plus interne de ce parenchyme, on remarque de grosses fibres scléreuses arrondies, à lumen très étroit, peu canaliculées et fortement colorées. Ces fibres sont plus ou moins rangées en cercle concentrique. Dans la région péricyclique et dans le liber, on retrouve des amas concentriques de fibres scléreuses de même aspect. Dans le liber, on note en outre la présence de rares laticifères de petites dimensions et de prismes d'oxalate de calcium.

Le bois est constitué par des vaisseaux irrégulièrement disposés dans un parenchyme ligneux hétérogène, composé de fibres et de

5. Une coloration rouge avec l'acide nitrique est donnée par les alcaloïdes de divers *Rauwolfia* (pseudobrucine, rauwolfine, ajmaline, chalcupine A). Il est probable que la fluorescence en lumière de Wood est également attribuable à la présence d'alcaloïdes.

cellules lignifiées. Les rayons médullaires sont bi ou tri-sériés et constitués par des cellules à parois ponctuées.

La coupe longitudinale (fig. 29) permet de voir la forme des fibres scléreuses et la place qu'occupent généralement les prismes

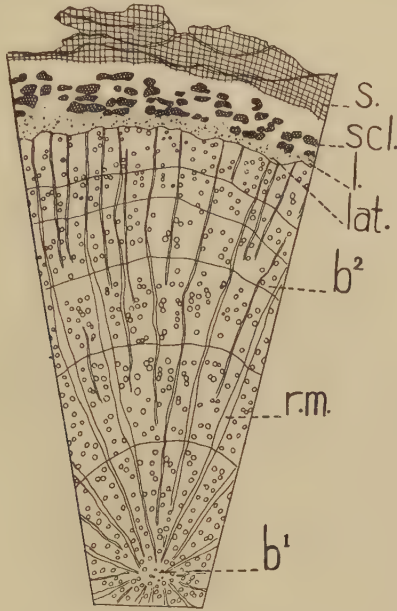


FIG. 27. — Racine de *Rauwolfia monbasiana* Stapf.

Coupe transversale, schéma : s., suber; scl., amas de fibres; l., liber; lat., laticifères; b²., bois secondaire; r. m., rayon médullaire; b¹., bois primaire. (Grossissement : 13 diamètres.)

d'oxalate de calcium qui sont rangés en files verticales dans le liber, entre les derniers amas de fibres et le bois.

II. TIGE (fig. 30 et 31). — Des coupes transversales et longitudinales ont été pratiquées dans des tiges de 2 à 6 mm. de diamètre. A l'extérieur, on note la présence d'un épiderme dans les coupes de jeunes tiges, ou de quelques assises de suber fortement coloré dans les coupes de tiges plus âgées. Le parenchyme cortical, très collenchymateux vers l'extérieur, renferme dans la zone voisine du péricycle des cellules scléreuses arrondies à parois très canaliculées, à lumen généralement large.

La région péricyclique est formée d'un anneau presque continu de fibres peu colorables à contours sinueux, seulement coupé par

le prolongement des rayons médullaires. Le liber est mince et écrasé, le parenchyme ligneux est fortement lignifié.

La moelle renferme de grosses cellules scléreuses d'aspect identique à celles signalées dans le parenchyme cortical.

Les laticifères, très colorables par le rouge Soudan III, assez

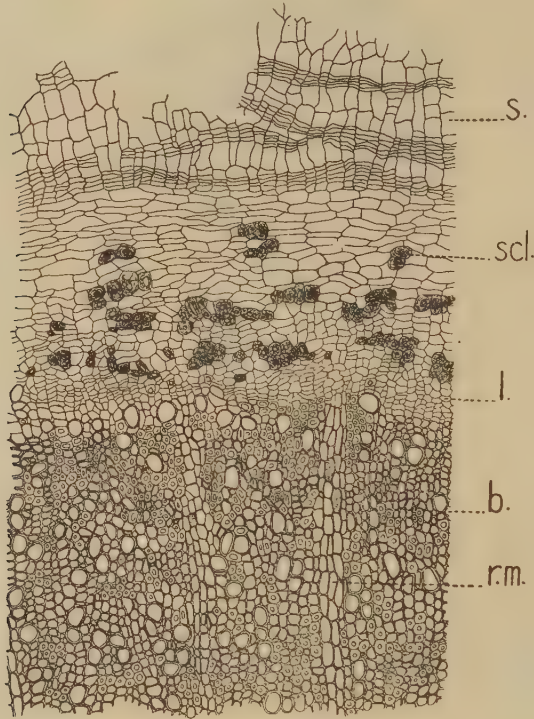


FIG. 28. — Racine de *Rauwolfia montbasiana* Stapf.

Coupe transversale : s., suber; scl., fibres; l., liber; b., bois; r. m., rayon médullaire. (Grossissement : 86 diamètres.)

gros, sont localisés dans le parenchyme cortical au voisinage immédiat du pérycycle et à la périphérie de la moelle.

III. FEUILLE (fig. 32 et 33). — Des coupes ont été pratiquées sur le pétiole et le limbe.

1° *Pétiole*. — Très court, de forme subtriangulaire, il présente deux expansions aliformes correspondant à la base du limbe. Il montre un seul arc libéro-ligneux avec tissu criblé pérимédullaire, et renferme des laticifères dans tous les parenchymes.

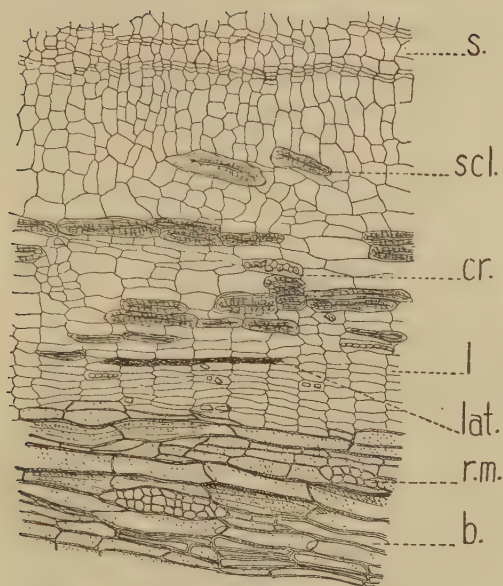


FIG. 29. — Racine de *Rauwolfia monbasiana* Stapf.

Coupe longitudinale ; *s.*, suber ; *scl.*, fibre scléreuse ; *cr.*, prisme d'oxalate de calcium ; *l.*, liber ; *lat.*, laticifère ; *r. m.*, rayon médullaire ; *b.*, bois. (Grossissement : 56 diamètres.)

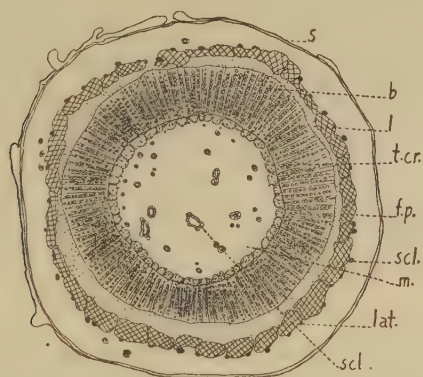


FIG. 30. — Tige de *Rauwolfia monbasiana* Stapf.

Coupe transversale, schéma : *s.*, suber ; *b.*, bois ; *l.*, liber ; *t. cr.*, tissu criblé périmédullaire ; *f. p.*, fibres péryclicques ; *scl.*, cellule scléreuse ; *m.*, moelle ; *lat.*, laticifères. (Grossissement : 15 diamètres.)

2° *Limbe*. — Des coupes ont été pratiquées au niveau de la nervure médiane, assez saillante, surtout à la face supérieure. Les

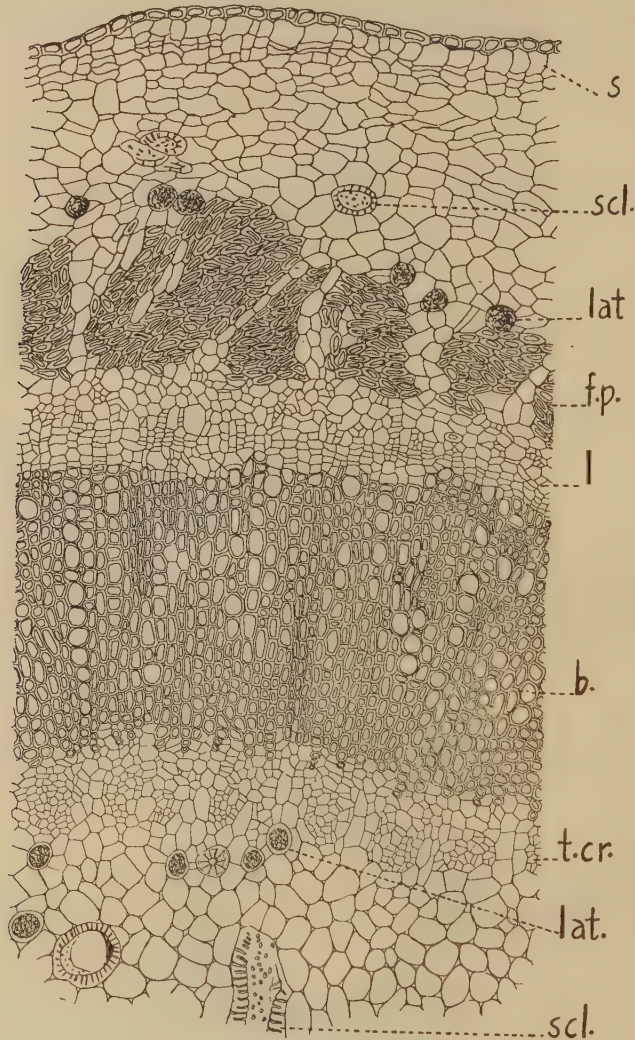


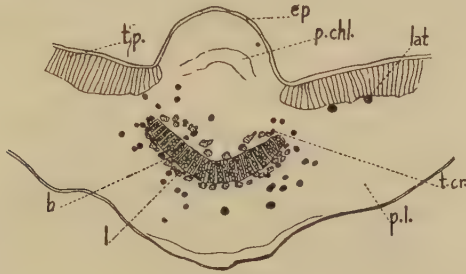
FIG. 31. — Tige de *Rauwolfia inconspicua* Stapf.

Coupe transversale ; *s.*, suber; *scl.*, cellule scléreuse; *lat.*, laticifères; *f. p.*, fibres [péricycliques; *l.*, liber; *b.*, bois; *t. cr.*, tissu criblé pérимédullaire. (Grossissement : 85 diamètres.)

épidermes sont glabres. Au niveau de cette nervure et sous les épidermes, on trouve quelques cellules collenchymateuses, surtout

à la face inférieure. On retrouve l'arc libéro-ligneux décrit pour le pétiole, ainsi que les laticifères assez gros, répandus dans les parenchymes.

Le limbe, à structure hétérogène asymétrique, présente une



F.g. 32. — Feuille de *Rauwolfia monbasiana* Stapf.

Coupe transversale du limbe au niveau de la nervure médiane, schéma : *ep.*, épiderme; *t. p.*, tissu palissadique; *p. chl.*, parenchyme chlorophyllien, *lat.*, laticifère; *t. cr.*, tissu criblé pérимédullaire; *b.*, bois; *l.*, liber; *p. l.*, parenchyme lacuneux. (Grossissement : 28 diamètres)

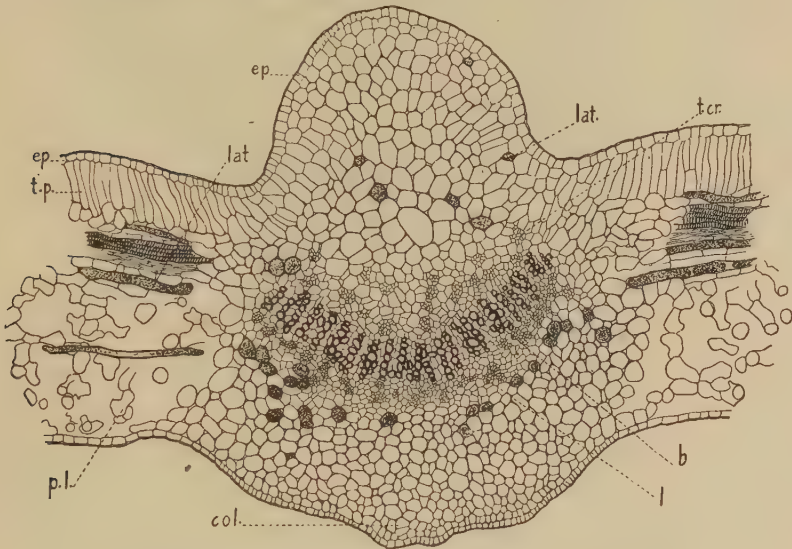


FIG. 33. — Feuille de *Rauwolfia monbasiana* Stapf.

ep., épiderme; *t. p.*, tissu palissadique; *p. l.*, tissu lacuneux; *lat.*, laticifères; *coll.*, collenchyme; *l.*, liber; *b.*, bois; *t. cr.*, tissu criblé pérимédullaire. (Grossissement : 86 diamètres.)

assise de cellules palissadiques très allongées, et un tissu lacuneux très lâche. Il n'y a pas d'oxalate de calcium.

En coupe tangentielle, l'épiderme inférieur se montre composé de cellules à contour sinueux. Les stomates sont nombreux avec deux cellules annexes.

IV. FRUIT. — Des coupes longitudinales et transversales ont été pratiquées :

Péricarpe (fig. 34). — De l'extérieur vers l'intérieur, on distin-

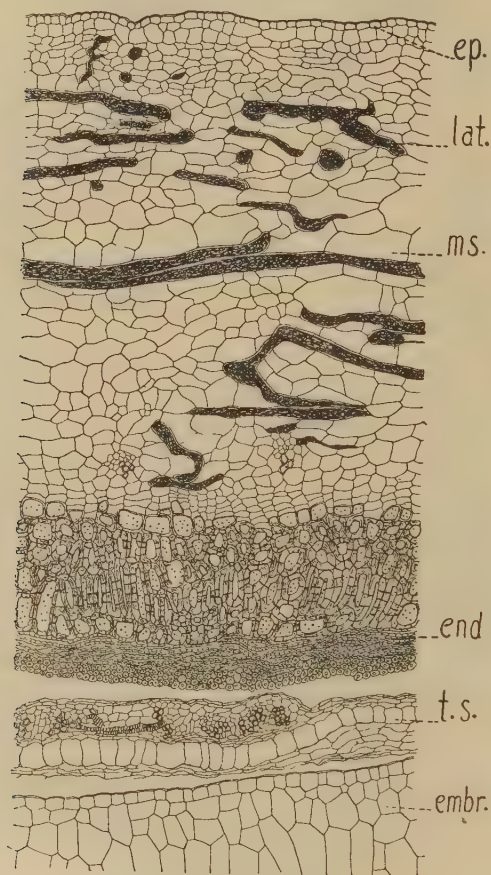


FIG. 34. — Fruit de *Rauwolfia monbasiana* Stapf.

Coupe longitudinale : *ep.*, épicarpe; *lat.*, laticifère; *ms.*, mésocarpe; *end.*, endocarpe; *t. s.*, tégument séminal; *embr.*, embryon. (Grossissement : 13 diamètres.)

gue sous l'épicarpe, composé d'une assise de petites cellules régulières, une assise de grandes cellules carrées à parois très minces.

La zone externe du mésocarpe est constituée par de petites cellules à parois épaissies ; la zone moyenne comporte des cellules de tailles très différentes, irrégulières, et de nombreux et gros laticifères. Çà et là, on peut remarquer la trace de petits faisceaux libéro-ligneux. La zone interne du mésocarpe est formée de plusieurs assises de cellules sclérifiées, allongées ou polygonales, très canaliculées.

L'endocarpe est formé vers l'extérieur de fibres sclérifiées allon-

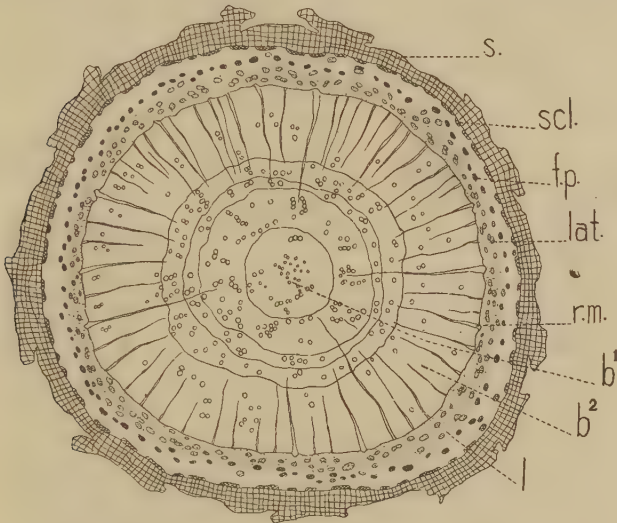


FIG. 35. — Racine de *Pterotaberna inconspicua* Stapf.

Coupe transversale, schéma : *s.*, suber ; *scl.*, sclérenchyme ; *f. p.*, fibres péricycliques ; *lat.*, laticifères ; *r. m.*, rayon médullaire ; *b¹*, bois primaire ; *b²*, bois secondaire ; *l.*, liber. (Grossissement . 43 diamètres.)

gées suivant l'axe du fruit, et vers l'intérieur, de fibres circulaires.

Graine. — Le tégument séminal est très réduit, sauf au niveau du raphé. Il n'y a pas d'albumen visible.

ETUDE MORPHOLOGIQUE

DES RACINES DE « PTEROTABERNA INCONSPICUA » STAPF.

Ces racines (fig. 26), plus grêles que celles de l'Iboga, sont aussi plus ramifiées et comportent en outre de nombreuses radicelles très fines. Leur écorce est de couleur nettement plus foncée, tirant sur le brun. Le bois est blanc, l'écorce, très mince, est ridée longitudinalement ; ces rides forment une sorte de réseau assez apparent.

Ces racines sont très cassantes, leur cassure est normale à l'axe de l'organe. Avec l'acide azotique, elles ne donnent aucune colo-

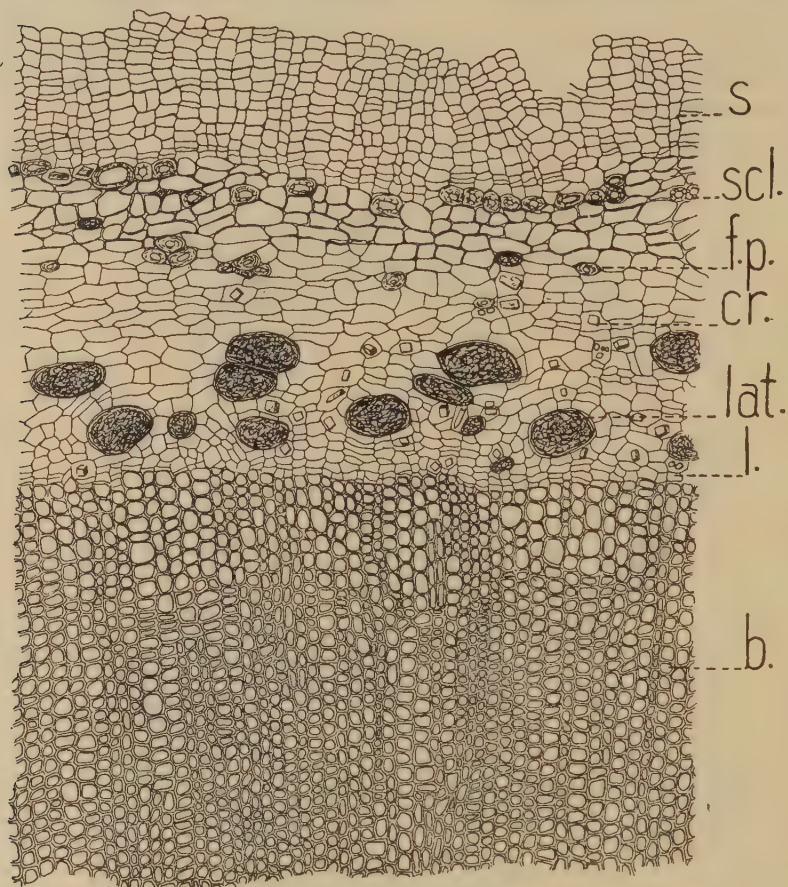


FIG. 36. — Racine de *Pterotaberna inconspicua* Stapf.

Coupe transversale : *s.*, suber; *scl.*, cellule scléreuse; *f. p.*, fibres péricycliques; *cr.*, prisme d'oxalate de calcium; *lat.*, laticifères; *l.*, liber; *b.*, bois. (Grossissement : 85 diamètres.)

ration; sous la lumière de Wood, elles ne présentent pas de fluorescence.

ETUDE HISTOLOGIQUE DU « PTEROTABERNA INCONSPICUA » STAPF.

I. RACINE (fig. 35, 36, 37). — Des coupes transversales et longitudinales ont été pratiquées sur des échantillons de 3 à 15 mm. de diamètre.

De l'extérieur vers l'intérieur, on note la présence d'un suber épais et régulier. Sous ce suber, on trouve généralement un anneau

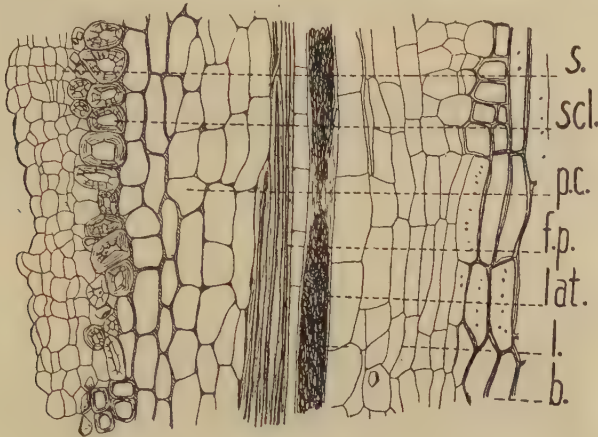


FIG. 37. — Racine de *Pterotaberna inconspicua* Stapf.

Coupe longitudinale : s., suber; scl., anneau scléreux; f. p., fibres péricycliques; lat., laticifères; l., liber; cr., prisme d'oxalate de calcium; b., bois. (Grossissement : 85 diamètres)

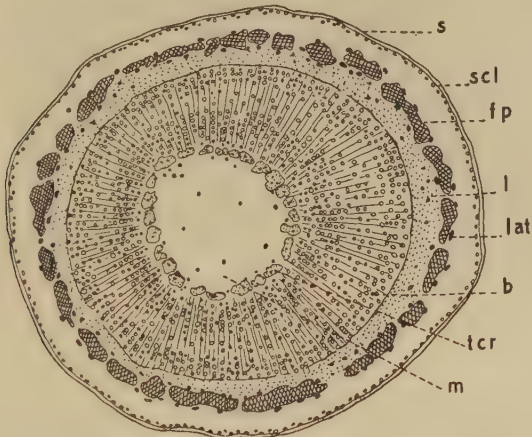


FIG. 38. — Tige de *Pterotaberna inconspicua* Stapf.

Coupe transversale, schéma : s., suber; scl., cellules scléreuses; f. p., fibres péricycliques. l., liber; lat., laticifères; b., bois; t. cr., tissu criblé pérимédullaire; m., moelle. (Grossissement : 20 diamètres.)

plus ou moins continu de cellules scléreuses fortement colorées, de taille variable, très canaliculées et à lumen étroit. Dans les grosses

racines, l'anneau est toujours continu et composé de deux ou trois rangées de cellules.

Le parenchyme cortical est composé de cellules irrégulières, plutôt allongées tangentiellement. On y note la présence de grands

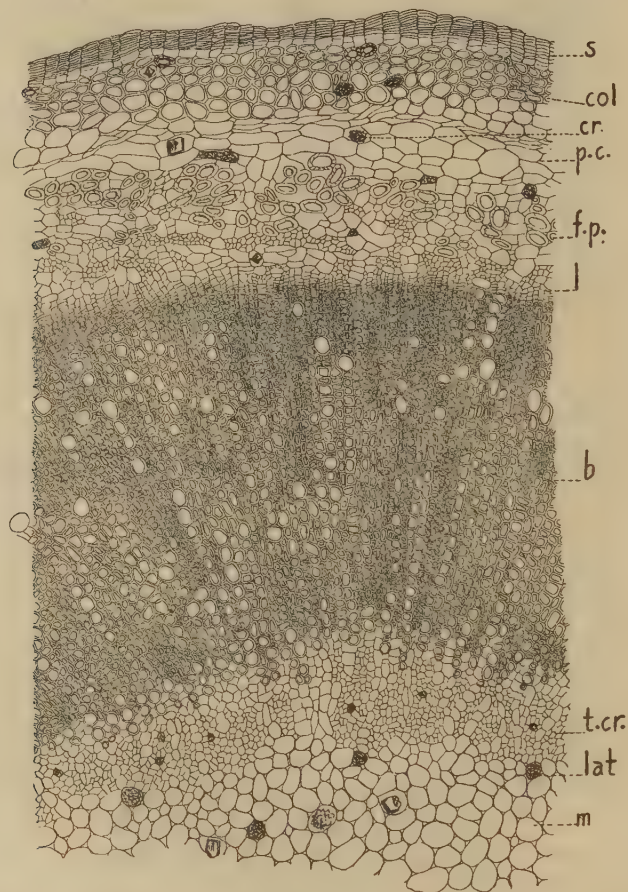


FIG. 39. — Tige de *Pterotaberna inconspicua* Stapf.

Coupe transversale : s., suber; coll., collenchyme; cr., macle d'oxalate de calcium; p. c., parenchyme cortical; f. p., fibres péricycliques; l., liber; b., bois; t. cr., tissu criblé péri-médullaire; lat., laticifères; m., moelle. (Grossissement : 85 diamètres.)

méats. Dans la région périeyclique, on rencontre des fibres à parois minces peu colorables ainsi que de gros laticifères, bien colorés par le Soudan III ; ceux-ci sont plus petits dans la région libérienne.

Dans tous les parenchymes, il y a de nombreux prismes d'oxalate de calcium.

Le bois est constitué par des vaisseaux à parois ponctuées et par du parenchyme ligneux entièrement lignifié ; les rayons médullaires sont peu apparents.

II. TIGE (fig. 38 et 39). — Des coupes transversales et longitudinales ont été pratiquées sur des échantillons de 2 à 5 mm. de diamètre.

De l'extérieur vers l'intérieur, on trouve un suber épais à cellules très aplaties et quelques assises de phelloderme, sous les-

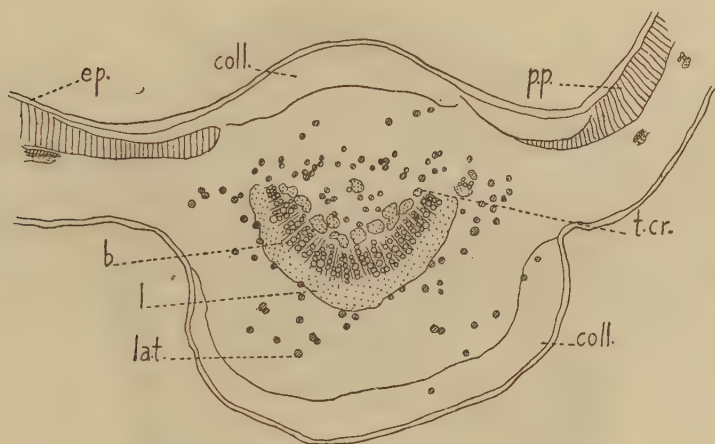


FIG. 40. — Feuille de *Pterotaberna inconspicua* Stapf.

Coupe transversale du limbe au niveau de la nervure médiane, schéma : ep., épiderme coll., collenchyme ; p. p., parenchyme palissadique ; t. cr., tissu criblé pérимédullaire ; b., bois ; l., liber ; lat., laticifère. (Grossissement : 26 diamètres.)

quelles on note la présence de quelques cellules scléreuses arrondies, fortement canaliculées.

Le parenchyme cortical, collenchymateux à la périphérie, est formé vers l'intérieur de grandes cellules à paroi mince. On trouve dans la région péricyclique des amas de fibres peu colorables, caractéristiques des Apocynacées. En coupe longitudinale, ces fibres apparaissent comme très minces et très allongées.

Le bois est formé de vaisseaux ponctués de petites dimensions dans un parenchyme ligneux entièrement lignifié.

Les laticifères, très gros dans les tiges âgées, sont présents dans le parenchyme cortical, le liber normal, le tissu criblé pérимédullaire et la moelle.

Il existe de grosses macles et des prismes d'oxalate de calcium dans tous les parenchymes.

III. FEUILLE (fig. 40 et 41). — Des coupes transversales ont été pratiquées au niveau de la nervure médiane. Les épidermes furent examinés en coupes tangentielles : l'épiderme supérieur est constitué par des cellules à parois droites et à cuticule striée; l'épiderme inférieur présente des cellules à parois ondulées; les stomates ont deux cellules annexes.

Au milieu de la nervure centrale, assez saillante à la face infé-

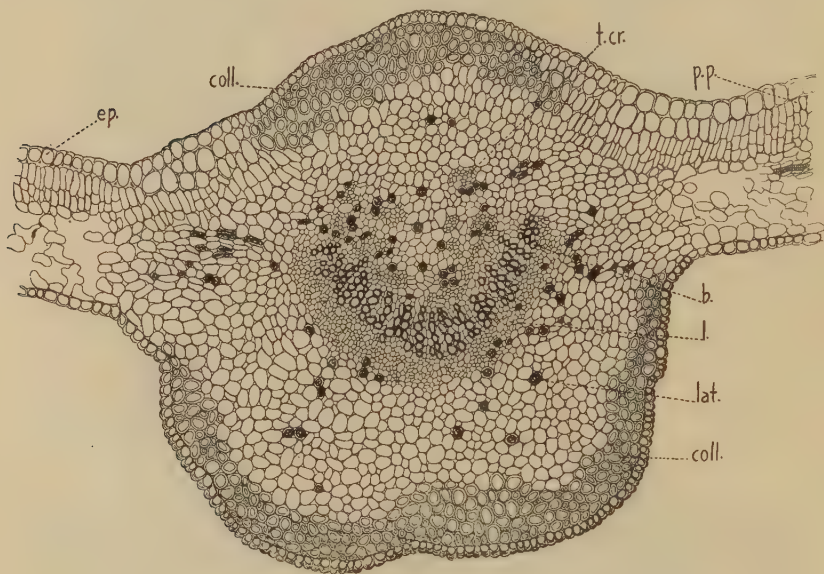


FIG. 41. — Feuille de *Pterotaberna inconspicua* Stapf.

Coupe transversale du limbe au niveau de la nervure médiane : *ep.*, épiderme; *coll.*, collenchyme; *p. p.*, parenchyme palissadique; *t. cr.*, tissu criblé pérимédullaire; *b.*, bois; *l.*, liber; *lat.*, laticifère. (Grossissement : 86 diamètres.)

rieure, les épidermes ont une cuticule épaissie en feston. On trouve plusieurs assises de collenchyme sous-épidermique à chacune des deux faces.

Il y a un seul arc libéro-ligneux avec tissu criblé pérимédullaire.

Dans le parenchyme, le liber et le tissu criblé pérимédullaire, on note la présence de nombreux laticifères.

Le limbe présente une structure hétérogène asymétrique, avec deux assises de tissu palissadique et un tissu lacuneux lâche.

*
**

Voici, résumés en un tableau, les principaux caractères anatomiques des racines de *Tabernanthe Iboga* H. Bn., de *Rauwolfia monbasiana* Stapf et de *Pterotaberna inconspicua* Stapf.

RACINES DE	SUBER	CELLULES SCLÉREUSES phellodermiques	ÉLÉMENTS SCLÉREUX du parenchyme cortical et du péricycle	LATICIFÈRES dans le liber	PARENCHYME ligneux
<i>Tabernanthe Iboga</i> H. Bn. (LAFFITTE).	Régulier.	Anneau presque continu.	Nombreuses cellules scléreuses	Absence.	Homogène.
<i>Tabernanthe Iboga</i> H. Bn. (régions côtières du Gabon).	Régulier.	Anneau discontinu.	Rares cellules scléreuses.	Présence.	Homogène.
<i>Rauwolfia monbasiana</i> Stapf.	Irrégulier.	Absence.	Gros amas de fibres.	Présence.	Hétérogène.
<i>Pterotaberna inconspicua</i> Stapf.	Régulier.	Présence.	Quelques fibres.	Nombreux et très gros	Homogène.

DEUXIÈME PARTIE

ÉTUDE CHIMIQUE

CHAPITRE PREMIER

Recherches chimiques antérieures.

Si l'on excepte les travaux effectués en Allemagne à l'Institut de Liebreich sur les racines d'un Iboga du Cameroun et qui auraient abouti à la mise en évidence d'un glucoside qui n'a pas été défini (1), les premières recherches chimiques sur l'Iboga, dues à DYBOWSKI et LANDRIN en 1901 (2), conduisirent à la découverte d'un alcaloïde nouveau.

Les racines d'Iboga qu'ils étudient (provenant du Congo français) sont pulvérisées, imprégnées d'un lait de chaux, séchées, puis épuisées par l'éther. Les solutions éthérées sont agitées avec de l'acide sulfurique dilué qui s'empare des alcaloïdes. Ceux-ci sont précipités par une solution de soude. A partir des alcaloïdes bruts les auteurs séparent, par leur différence de solubilité dans l'alcool froid, un mélange d'alcaloïdes amorphes très solubles et un alcaloïde cristallisé, moins soluble, qu'ils nomment *ibogaïne*. Cette ibogaïne, qu'ils obtiennent dans la proportion de 6 à 10 gr. par kilogramme de racines, cristallise en prismes de couleur ambrée, fondant à 152°, et possède un pouvoir rotatoire lévogyre $[\alpha]_D = -48^{\circ} 32'$ (solution à 2 % dans l'alcool à 95°). Les auteurs

1. J. BRAUN. Botanischer Bericht über die Flora von Kamerun. *Mittheil. v. Forschungsreisenden u. gelehrten aus d. d. Schutzgebieten*, 1889, II, p. 172, et K. SCHUMANN dans ENGLER et PRANTL, *Pflanzenfamilien*, IV, (2), p. 146.

2. J. DYBOWSKI et E. LANDRIN. Sur l'Iboga, sur ses propriétés excitantes, sa composition et sur l'alcaloïde nouveau qu'il renferme. *C. R. Ac. Sc.*, 1901, 133, p. 748-750 (Séance du 4 novembre).

dérivent un chlorhydrate d'ibogaïne cristallisé, mais les autres sels qu'ils préparent sont amorphes. Ils assignent à cet alcaloïde nouveau la formule $C_{52}H_{66}N_6O_2$ et reconnaissent son activité physiologique.

Trois semaines plus tard, A. HALLER et E. HECKEL ⁽³⁾ publient les résultats de leurs travaux, portant sur des racines, des tiges, des feuilles d'Iboga d'une origine différente, pensent-ils, de celle des matériaux de DYBOWSKI et LANDRIN.

Dans les écorces de racines et par une méthode différant un peu de celles des auteurs précédents (déplacement des alcaloïdes par la magnésie, épuisement par l'éther, passage en solution sulfurique et finalement cristallisation dans l'éther anhydre), HALLER et HECKEL isolent un alcaloïde cristallisé qu'ils nomment *ibogine*, P. F. 152°, par suite identique à l'ibogaïne de DYBOWSKI et LANDRIN. D'après les résultats de l'analyse, ils lui attribuent la formule $C_{52}H_{66}N_6O_2$, qui n'est du reste pas en accord avec le poids moléculaire 313-320 fourni par la cryoscopie (calculé 404).

Les auteurs épuisent par l'eau acidulée l'extrait benzénique de tiges d'Iboga. Les alcaloïdes étant précipités par l'ammoniaque, ils les traitent par le mélange alcool absolu-éther. Ils obtiennent ainsi deux sortes de cristaux : « Les uns, peu solubles dans l'éther, se déposent sous forme d'aiguilles fines ou de paillettes, P. F. 206-207°; les autres, plus solubles dans l'alcool et dans l'éther, fondent à 152° et sont identiques au produit extrait de l'écorce de racines ». Le manque de matières premières ne leur permet pas d'approfondir leurs recherches.

Enfin, à partir des feuilles d'Iboga, HALLER et HECKEL n'ont pu isoler que « de petites quantités de cristaux ayant toutes les apparences de l'ibogine ».

En 1905, A. LANDRIN ⁽⁴⁾, dans sa thèse de doctorat en médecine, reprend l'étude générale de la drogue. Extrayant l'ibogaïne par la méthode précédemment indiquée par DYBOWSKI et E. LANDRIN, il apporte quelques précisions sur les propriétés physico-chimiques de cet alcaloïde : solubilités, réactions de précipitation, réactions colorées, facile altérabilité le transformant en un composé incristallisable. Il signale que la combustion de l'ibogaïne est très difficile, mais conserve la formule en $C_{52}H_{66}N_6O_2$ ou $C_{56}H_{82}N_6O$ proposée par DYBOWSKI et LANDRIN (poids moléculaire calculé = 402).

Quant à la fraction alcaloïdique dite « ibogaïne amorphe », différant de l'ibogaïne cristallisée par sa solubilité dans l'alcool froid, elle ne correspond pas à un composé défini, mais semble

3. A. HALLER et E. HECKEL. Sur l'Ibogine, principe actif d'une plante du genre *Tabernaemontana*, originaire du Congo. *C. R. Ac. Sc.*, 1901, **133**, p. 850-853 (Séance du 25 novembre).

4. A. LANDRIN. De l'Iboga et de l'ibogaïne. *Thèse Doct. Méd.*, Paris, 1905.

être « un mélange d'ibogaïne cristallisée et d'ibogaïne amorphe naturelle ».

On ne trouve pas d'autres publications ⁽⁵⁾ sur la chimie de l'Iboga avant celles de RAYMOND-HAMET. En 1926, cet auteur signale la coloration verte caractéristique que donne l'ibogaïne avec le réactif de WASICKY ⁽⁶⁾.

En 1941, dans une communication présentée à l'Académie de Médecine par le professeur EM. PERROT ⁽⁷⁾, il indique qu'à partir d'extraits de racines d'Iboga il a obtenu, par un procédé non publié, un chlorhydrate d'ibogaïne en plaquettes blanches ($[\alpha]_D = -36^{\circ}5$ dans l'eau) dans les proportions de 4 gr. par kilogramme de racines de *Tabernanthe Iboga* H. Bn. et de 5 gr.,60 par kilogramme de racines de *Tabernanthe* à fruits globuleux du bord de la mer. Par contre, l'auteur n'a pu retirer d'ibogaïne de l'extract alcoolique de tiges d'Iboga (qui d'ailleurs ne possédait pas les propriétés physiologiques caractéristiques de l'ibogaïne et des racines d'Iboga).

La même année, RAYMOND-HAMET ⁽⁸⁾ apporte des données nouvelles sur la constitution de l'ibogaïne. Les résultats de l'analyse de son chlorhydrate d'ibogaïne cristallisé ($[\alpha]_D = -37^{\circ}3$: eau; $[\alpha]_D = -67^{\circ}$: méthanol) laissent le choix entre les formules : $C_{19}H_{24}N_2O$ ou $C_{19}H_{22}N_2O$.

Certaines réactions colorées de l'ibogaïne (notamment l'anneau violet obtenu avec les réactifs glyoxyliques) permettaient de supposer qu'il s'agissait d'une base indolique. C'est ce que l'auteur a confirmé en caractérisant l'indol dans le produit de distillation du chlorhydrate d'ibogaïne sur zinc et chaux sodée. D'autre part, il met en évidence dans la molécule de l'ibogaïne la présence d'une double liaison et d'un groupement méthoxylé.

Enfin, dans une communication présentée à la Société de chimie biologique ⁽⁹⁾, il compare les réactions colorées fournies par l'ibogaïne et l'yohimbine avec les réactifs de FROEHDE, de MANDELIN,

5. En 1933, M. le professeur E. PERROT, le D^r BOURCET et le Pharmacien Colonel LAFFETTE ont effectué, au Laboratoire de Matière médicale de la Faculté de Pharmacie de Paris, divers essais d'extraction des alcaloïdes de l'Iboga qui n'ont pas été publiés en raison de l'origine botanique incertaine des échantillons et des divergences importantes des teneurs en alcaloïdes.

6. RAYMOND-HAMET. Le réactif de WASICKY et son utilisation pour l'identification des alcaloïdes. *Bull. Sc. pharmacol.*, 1926, **33**, p. 518.

7. RAYMOND-HAMET. L'Iboga, drogue défatigante mal connue. *Bull. Acad. Méd.*, 1941, **124**, p. 243-245.

8. RAYMOND-HAMET. Sur l'ibogaïne. *Bull. Soc. Chim. France*, 1942 (5^e s.), **9**, p. 62.

9. RAYMOND-HAMET. Sur quelques réactions colorées de l'ibogaïne. Séance de la *Soc. Chim. biol.* du 16 décembre 1941. *Trav. Memb. Soc. Chim. biol.*, 1943, **25**, p. 205-210.

de MECKE (réactif sulfosélénique), de MARQUIS, l'hydrate de chloral, le fructose et l'acide chlorhydrique, la vanilline chlorhydrique.

Dans sa Thèse de Doctorat en Médecine soutenue en 1939, M. WURMAN ⁽¹⁰⁾, qui emploie un extrait hydro-alcoolique de *Tabernanthe Mannii* (?) d'origine gabonaise, affirme que cet extrait renferme « des alcaloïdes, des glucosides, des saponines et des substances d'allure vitaminique, les vitamines B₁ et C », mais sans apporter d'autres preuves qu'un dosage d'acide ascorbique par la méthode au dichlorophénol-indophénol, lui donnant une teneur de 0 milligr., 644 d'acide ascorbique par gramme de poudre.

Tout récemment, D. VINCENT et M^{lle} I. SÉRO ⁽¹¹⁾, au cours de leurs recherches biochimiques et pharmacodynamiques sur le *Tabernanthe Iboga*, reprennent la méthode de LANDRIN pour l'extraction de l'ibogaïne. Ils séparent l'ibogaïne cristallisée (P. F. 148-150°) de l'alcaloïde amorphe par la faible solubilité de la première dans l'alcool froid. Ils signalent d'autre part que la solution alcoolique d'ibogaïne amorphe, d'un brun foncé et fluorescente, est susceptible de cristalliser entre lame et lamelle. Elle donne de très petits cristaux qui présentent les mêmes caractères cristallographiques et les mêmes réactions colorées que l'ibogaïne, mais fondent à 120°. Ces auteurs ne peuvent préciser s'il s'agit d'une ibogaïne impure ou d'un alcaloïde très voisin, par exemple un dérivé d'oxydation.

Enfin, V. BRUSTIER, D. VINCENT et M^{lle} SÉRO ⁽¹²⁾ ont étudié le spectre d'absorption de l'ibogaïne dans l'ultra-violet. Ce spectre présente une large bande d'absorption dans l'U. V. moyen, s'étendant de 2710 à 3090 Å, son maximum étant situé à 2950 Å et son minimum à 2650 Å. Ce spectre représenterait une simplification de celui de la quinoléine ou de l'isoquinoléine. D'après les auteurs, le noyau indolique, dont la présence dans la molécule d'ibogaïne est indiquée par les réactions chimiques, n'interviendrait dans le spectre qu'en produisant une augmentation de l'intensité d'absorption.

Dans sa thèse, M^{lle} I. SÉRO ⁽¹³⁾ apporte peu de données nouvelles sur la chimie de l'Iboga, à part la vérification de l'existence d'un

10. M. WURMAN. Contribution à l'étude expérimentale et thérapeutique d'un extrait de *Tabernanthe Mannii* d'origine gabonaise. *Thèse Doct. Méd.*, Paris, 1939.

11. D. VINCENT et M^{lle} I. SÉRO. Recherches biochimiques et pharmacodynamiques sur *Tabernanthe Iboga* H. Bn.; sur l'extraction des principes actifs. Remarques au sujet de l'ibogaïne amorphe. *Travaux Membres Soc. Chim. biol.*, 1942, **24**, p. 1352-1357.

12. V. BRUSTIER, D. VINCENT et M^{lle} I. SÉRO. Sur le spectre d'absorption de l'ibogaïne. *C. R. Ac. Sc.*, 1943, **216**, p. 909-911.

13. M^{lle} I. SÉRO. Une Apocynacée de l'Afrique équatoriale, *Tabernanthe Iboga*. *Thèse Doct. Univ. (Pharmacie)*, Toulouse, 1944.

noyau quinoléique ou isoquinoléique dans la molécule de l'ibogaïne. Distillant cet alcaloïde en présence de potasse caustique et condensant les vapeurs produites dans de l'acide chlorhydrique au 1/5, l'auteur a obtenu, à partir de cette solution chlorhydrique, un bichromate de quinoléine cristallisé, P. F. 164-165°.

TRAVAUX PERSONNELS

CHAPITRE II

Essais préliminaires.

Au cours d'essais préliminaires, nous avons tout d'abord caractérisé et dosé les alcaloïdes dans plusieurs échantillons d'Iboga appartenant aux diverses parties de la plante : racine, tige, feuille, péricarpe et graine. Quelques autres déterminations (teneur en eau, cendres, lipides, etc.) ont été également effectuées sur les mêmes organes et parfois sur l'écorce de la racine séparée du bois.

A. Racines. — Nous avons eu à notre disposition des racines de provenances diverses.

Recherche et dosage des alcaloïdes. — Ils furent effectués suivant la méthode ci-dessous :

Des racines finement broyées (100 gr.) sont humectées avec de l'ammoniaque au 1/2 (35 cm³) et épuisées à froid par le mélange 3 parties éther, 1 partie chloroforme, jusqu'à ce que celui-ci n'enlève plus d'alcaloïdes (ce que l'on vérifie en agitant quelques centimètres cubes de la solution éthérée avec de l'acide chlorhydrique dilué auquel on ajoute quelques gouttes de réactif de BERTRAND à l'acide silicotungstique). Les solutions éthéro-chloroformiques sont colorées en rouge brun foncé et présentent une fluorescence verte. On les concentre à 100 cm³ environ et on les épuise dans une ampoule à décantation par l'acide sulfurique à 2 % jusqu'à ce que celui-ci n'enlève plus d'alcaloïdes. Les solutions sulfuriques sont neutralisées, puis alcalinisées avec précaution au moyen d'ammoniaque diluée et épuisés par l'éther à plusieurs reprises. Les liqueurs éthérées sont déshydratées sur sulfate de sodium anhydre, redistillées, puis évaporées dans un cristalliseur taré. On pèse le résidu, après dessiccation dans le vide phosphorique à poids constant.

RÉSULTATS :

Échantillon n° 1 :

Provenance : Moyen Congo, environs de Brazzaville
(Pharmacien Colonel LAFFITTE, 1933).

Alcaloïdes totaux 2,63 %

Échantillon n° 2 :

Provenance : Gabon, région de Mayumba ⁽¹⁾.

Alcaloïdes totaux 1,40 %

Échantillon n° 3 :

Provenance : région de Fernan-Vaz (Gabon).

C'est ce lot de racines, de beaucoup le plus important, qui nous a servi pour l'étude approfondie des alcaloïdes. Quelques feuilles et un fruit l'accompagnaient et nous ont permis de l'identifier au *Tabernanthe Iboga* H. Bn. De plus, les coupes histologiques de ces racines présentaient tous les caractères du *Tabernanthe Iboga* H. Bn. provenant des régions côtières du Gabon (absence d'éléments sééreux dans le parenchyme cortical).

Alcaloïdes totaux 1,33 %

Échantillon n° 4 :

Provenance : inconnue ⁽²⁾.

Alcaloïdes totaux 1,22 %

CARACTÈRES DES ALCALOÏDES TOTAUX. — Les alcaloïdes totaux ainsi obtenus se présentent sous forme d'un vernis brunâtre d'odeur un peu vireuse, donnant après dessiccation et pulvérisation une poudre jaune brun. Dans deux cas (échantillons 2 et 4), nous avons eu par évaporation directe de l'éther un résidu déjà partiellement cristallisé au sein d'une gangue amorphe. (Nous verrons plus loin que ces échantillons étaient particulièrement riches en ibogaïne cristallisée.)

Les alcaloïdes totaux sont à peu près insolubles dans l'eau ; par contre, ils sont très solubles dans l'alcool, l'éther, le benzène, le chloroforme.

Ils présentent les réactions suivantes :

avec le réactif de WASICKY ⁽³⁾, coloration brun vert (chauffage

1. Nous remercions vivement M. DAVID-RABOT, qui nous a donné cet échantillon d'Iboga.

2. Les écorces de ce lot sont dues à l'obligeance des Laboratoires DAUSSE, que nous remercions ici.

3. Réactif de WASICKY : *p*-diméthylamino benzaldéhyde, 2 gr. ; acide sulfurique, 6 gr. ; eau distillée, 0 gr.,40.

au bain-marie) passant au bleu grisâtre sale par dilution avec l'eau ;

avec le réactif de FROEHDE (réactif sulfo-molybdique à 1 %), coloration brun verdâtre, puis bleu vert à bleu ;

avec le réactif de MANDELIN (réactif sulfo-vanadique à 1 pour 200), coloration rougeâtre passant rapidement au brun violacé ; la réaction de BRISSEMORET (4) donne un anneau brun rouge et une coloration brun vert de la couche acétique.

Quelques autres déterminations ont été effectuées sur les écorces de racines du lot n° 3, qui nous ont servi à l'extraction des alcaloïdes.

Teneur en eau : 9,88 %.

Cendres : leur dosage a été effectué sur 2 grammes d'écorce finement pulvérisée. Les cendres noires sont reprises par l'eau afin d'éviter la volatilisation des chlorures, le résidu est calciné fortement jusqu'à obtention de cendres blanches. La solution aqueuse concentrée y est ajoutée et le tout est calciné modérément.

On obtient ainsi 17,98 % de cendres.

Lipides : La teneur en lipides extractibles par l'éther de pétrole a été déterminée. Les solutions éthéro-pétroliques, colorées en jaune verdâtre, sont privées d'alcaloïdes par épuisement au moyen de l'acide chlorhydrique dilué, redistillées, puis évaporées à sec dans un cristalliseur taré. Rendement : 0,57 %.

Ces lipides donnent une belle coloration verte par la réaction de LIEBERMANN (addition d'anhydride acétique et d'acide sulfurique à leur solution-chloroformique) indiquant la présence de stérols.

Recherche des tanins : La macération ou la décoction aqueuse au 1/5 d'écorces d'Iboga ne se colore pas sensiblement par addition de perchlorure de fer. Elle ne précipite pas par la gélatine salée et ne donne qu'un faible louche par l'acétate neutre ou l'acétate basique de plomb. Il n'existe donc que des traces de tanins solubles, la majorité des tanins étant oxydés à l'état de phlobaphènes dans l'écorce examinée, qui était ancienne.

Recherche d'un hétéroside : La présence d'un glucoside dans les racines d'un Iboga du Cameroun ayant été signalée par J. BRAUN (5) et K. SCHUMANN (6), nous avons appliqué aux écorces

4. Réactif de BRISSEMORET : Réaction acéto-ferrique, 1 cm³ sol. sulfate ferrique à 1 %, acide acétique 100 cm³ ; réactif sulfo-ferrique, 1 cm³ sol. sulfate ferrique à 1 %, acide sulfurique conc. 100 cm³ (voir p. 111).

5. J. BRAUN. Botanischer Bericht über die Flora von Kameroun. *Mittheil. v. Forschungsreisenden u. gelehrten aus d. deutschen Schutzgebieten*, 1889, 2, p. 172.

6. K. SCHUMANN dans ENGLER et PRANTL. *Pflanzenfamilien*, IV, (2), p. 146. Il s'agit de racines d'*Iboga Vateriana* J. Br. et K. Sch. identifié par la suite au *Tabernanthe Iboga* H. Ba.

de racines la méthode biochimique de BOURQUELOT, malgré l'impossibilité d'opérer sur la drogue fraîche.

Sur une liqueur extractive préparée suivant la méthode classique, nous avons fait agir l'invertine de levure, puis l'émulsine d'amandes.

Les déterminations de la déviation polarimétrique et du pouvoir réducteur furent effectuées au début et après action de chaque ferment. Le pouvoir rotatoire et la teneur en composés réducteurs étaient très faibles à l'origine et n'ont pas été modifiés sensiblement par l'action des ferments.

	POUR 200 CM ³ de liqueur correspondant à 100 gr. d'écorces
<i>Déviatiun polarimétrique :</i>	
Avant invertine	+ 0°10
Après invertine.	+ 0°10
Après émulsine.	+ 0°10

	POUR 200 CM ³ de liqueur
<i>Pouvoir réducteur (en milligrammes de glucose) :</i>	
Initial.	135
Après invertine	140
Après émulsine	140

L'hydrolyse fermentaire n'ayant pas donné de résultat, une hydrolyse acide fut essayée sur la liqueur déjà soumise à l'action des ferments.

30 cm³ de cette liqueur furent additionnés de 2 % d'acide sulfurique et portés trois heures au bain-marie bouillant dans une fiole munie d'un réfrigérant à reflux. La solution obtenue, neutralisée par le carbonate de baryum, fut filtrée et déféquée par l'acétate basique de plomb ; après addition de sulfate de sodium anhydre et de noir animal, elle fut filtrée à nouveau et complétée à 100 cm³. Les déterminations de la déviation polarimétrique et du pouvoir réducteur montrèrent qu'aucune hydrolyse n'avait eu lieu.

	POUR 100 GR. d'écorces
Déviatiun polarimétrique (après hydrolyse acide). .	± 0°10
Pouvoir réducteur (en milligrammes de glucose). .	178

Nous n'avons donc pu mettre en évidence la présence d'un hétéroside dédoublable par l'émulsine dans les écorces de racines d'Iboga examinées et dans les conditions où nous avons opéré.

B. Tiges. — Nous avons pu traiter, d'une part, une très petite quantité d'écorces de tiges d'Iboga, provenant de la mission au Gabon du R. P. GILLET en 1934; d'autre part, quelques tiges d'Iboga récoltées par le pharmacien colonel LAFFITTE.

Recherche des alcaloïdes. — 1° 60 gr. d'écorces pulvérisées furent humectés par 20 cm³ d'ammoniaque au 1/2 et épuisés à froid par le mélange éther-chloroforme, jusqu'à ce que celui-ci n'enlève plus d'alcaloïdes. L'extraction fut poursuivie suivant la méthode indiquée pour les racines. Le résidu alcaloïdique obtenu, brunâtre et vernissé, correspondait à 1,95 % du poids des écorces. Il présentait les réactions colorées suivantes, différentes de celles données par les alcaloïdes des racines :

avec le réactif de WASICKY, coloration brun verdâtre devenant brun violacé par addition d'eau,

avec le réactif de FROEHDE, coloration violet intense immédiate devenant brun verdâtre.

Des essais de cristallisation par reprises du résidu brut par l'alcool à 90° bouillant ont été infructueux.

2° Une extraction d'alcaloïde fut effectuée d'autre part sur 25 gr. de tiges d'Iboga récoltées par le Pharmacien Colonel LAFFITTE. Le faible résidu alcaloïdique obtenu (0,26 % des tiges) donnait, avec le réactif de WASICKY, une coloration brun violacé ; avec le réactif de FROEHDE, une coloration brun verdâtre non caractéristique.

Lipides : L'évaporation des solutions éthéro-chloroformiques, privées d'alcaloïdes au moyen de l'acide sulfurique dilué et déshydratées, donna un résidu brun verdâtre, riche en chlorophylle, représentant 0,79 % du poids des écorces. Il donnait une coloration verte par la réaction de LIEBERMANN.

C. Feuilles. — Les feuilles examinées provenaient de la région de Brazzaville et avaient été récoltées en 1933 par le Pharmacien Colonel LAFFITTE :

Teneur en eau.	14,55 %
Cendres.	7,57 %

Recherche des alcaloïdes : Elle fut effectuée suivant la méthode précédemment décrite. Le résidu brunâtre d'alcaloïdes, correspondant à 0,35 % du poids des feuilles, donnait avec les réactifs de FROEHDE et de WASICKY une coloration brun verdâtre.

Lipides : par évaporation des solutions éthéro-chloroformiques privées d'alcaloïdes, on obtint un résidu vert, représentant 2,54 % du poids des feuilles. Il donnait une coloration d'un vert très intense par la réaction de LIEBERMANN.

D. Fruits. — Nous avons eu à notre disposition quelques fragments de péricarpes récoltés par l'abbé WALKER, correspondant du Muséum au Gabon. Ils étaient de deux types, les uns lisses, les autres finement verruqueux, la dimension des fragments permettant de voir qu'il s'agissait de fruits globuleux.

Des coupes pratiquées sur ces échantillons montrèrent la même structure anatomique que celle des péricarpes du *Tabernanthe Iboga* H. Bn. type (voir partie botanique, p. 48). Nous avons examiné séparément les péricarpes lisses et verruqueux.

Quelques graines d'Iboga, de même origine que les péricarpes, ont été également étudiées.

1° PÉRICARPES. — a) *Péricarpes verruqueux :*

Teneur en eau.	11,07 %
Cendres.	8,40 %

Lipides : 10 gr. de péricarpes pulvérisés furent épuisés à froid par l'éther de pétrole, qui se colore en jaune orangé. (Nous avons vérifié que l'éther de pétrole n'enlevait pas d'alcaloïdes en quantité notable, en agitant quelques centimètres cubes de solution éthéro-pétrolique avec de l'acide sulfurique dilué. La solution sulfurique séparée ne donnait qu'un louche à peine sensible avec le réactif silicotungstique de BERTRAND.) Par évaporation de l'éther de pétrole nous avons obtenu 15 % d'un extrait rouge orangé, de consistance ferme, donnant une coloration rouge fugace, passant au brun verdâtre, par la réaction de LIEBERMANN. Avec le réactif de CARR et PRICE (solution chloroformique de trichlorure d'antimoine), la solution chloroformique des lipides des péricarpes donnait une coloration violacée (caroténoïdes).

Recherche des alcaloïdes : Elle fut effectuée sur les péricarpes dégraissés par l'éther de pétrole et séchés à l'air. Ils furent humectés par 5 cm³ d'ammoniaque au 1/2 et épuisés à froid par l'éther jusqu'à ce que celui-ci n'enlève plus d'alcaloïdes. Les solutions éthérées, colorées en jaune, furent concentrées et épuisées par l'acide sulfurique à 2 % dans une ampoule à décantation. Au premier épuisement, la solution sulfurique se colore en rouge groseille (¹), puis en rose de plus en plus pâle aux épuisements suivants. Les solutions sulfuriques réunies étant alcalinisées par

7. Cette coloration rouge nous fit d'abord penser à la présence d'un pigment anthocyannique, mais la substance colorée a les mêmes solubilités que les alcaloïdes qu'elle suit au cours de l'extraction : alors que l'éther ne l'enlève pas de sa solution aqueuse en milieu acide, après alcalinisation elle passe en solution éthérée en changeant de teinte. La faible quantité de matière première dont nous disposions ne nous a pas permis d'approfondir cette question et d'établir s'il s'agissait bien d'un alcaloïde ou d'un produit de décomposition d'alcaloïde.

l'ammoniaque diluée, il se produisit un faible louche, la solution prenant une teinte bleu violacée. Les alcaloïdes repassèrent en solution étherée en donnant une solution rouge orangée. Celle-ci fut déshydratée sur sulfate de sodium anhydre et évaporée. Le faible résidu alcaloïdique obtenu représentait 0,33 % des péricarpes. Il se colora rapidement à l'air en prenant une teinte verdâtre. Avec les réactifs de WASICKY et de FROEHDE, il donnait une teinte brun verdâtre.

b) *Péricarpes lisses* :

Teneur en eau.	11,76 %
Cendres.	8,41 %
Lipides (extrait éthéro-pétrolique)	15,6 %

Les lipides obtenus étaient identiques d'aspect et donnaient les mêmes réactions colorées que les lipides des péricarpes verruqueux.

Alcaloïdes : La recherche fut effectuée comme pour les péricarpes verruqueux. On obtint une teinte rose en solution sulfurique, mais moins intense que dans le cas précédent. Le résidu obtenu, représentant 0,45 % des péricarpes, donnait également une teinte verdâtre avec les réactifs de FROEHDE et de WASICKY.

2° GRAINES : Provenance : récoltées par l'abbé WALKER.

Teneur en eau.	15,92 %
Cendres.	4,53 %

Alcaloïdes : 5 gr. de graines finement moulues furent humectées par l'ammoniaque au 1/2 et épuisées à froid par le mélange éther-chloroforme jusqu'à ce que celui-ci n'enlève plus d'alcaloïdes. Les solutions éthéro-chloroformiques, à peine colorées, furent concentrées, puis épuisées par l'acide sulfurique à 2 %. Après alcalinisation par l'ammoniaque, passage en solution éthéro-chloroformique et évaporation de cette solution préalablement déshydratée, un résidu blanchâtre d'alcaloïdes fut obtenu, représentant 1,08 % des graines.

A notre grand regret, la faible quantité de matière première ne nous a pas permis une étude approfondie de ces alcaloïdes. Ils présentent des réactions colorées très nettes (*).

avec le réactif de WASICKY, coloration rouge violacé très intense, en chauffant légèrement au bain-marie ;

avec le réactif de FROEHDE, coloration bleue, passant au bleu vert, puis au vert ;

avec le réactif de MANDELIN, coloration bleu violacé.

8. Nous avons effectué une extraction semblable sur 1 gr.,50 de graines provenant du *Tabernanthe Iboga* H. Bn. type ; le faible résidu alcaloïdique obtenu présentait des réactions colorées identiques.

Lipides : Ils furent obtenus par évaporation des liqueurs d'extraction éthéro-chloroformiques, privées d'alcaloïdes par l'acide sulfurique dilué et déshydratées sur sulfate de sodium anhydre. Ils représentent 13,30 % des graines. Cet extrait lipidique, demi-liquide, d'un jaune orangé, fournit une réaction verte par la réaction de LIEBERMANN.

En résumé : Des alcaloïdes ont été caractérisés, en proportion variable, dans les différentes parties de la plante.

Le manque de matière première ne nous a malheureusement pas permis d'approfondir l'étude des tiges, des feuilles, des fruits ou des graines d'Iboga. Il est intéressant de souligner que les alcaloïdes bruts non purifiés que nous avons retirés des tiges et des graines d'Iboga présentent, avec les réactifs de WASICKY et de FROEHDE, des réactions colorées différentes de celles des alcaloïdes des racines, particulièrement nettes dans le cas des graines.

En ce qui concerne les péricarpes, il serait intéressant de préciser la nature du produit obtenu.

Nous nous proposons de reprendre l'étude de ces questions dès que les circonstances nous permettront de nous procurer de nouvelles matières premières.

CHAPITRE III

Extraction et fractionnement des alcaloïdes des racines d'Iboga.

A. EXTRACTION DES ALCALOÏDES TOTAUX. — En raison de leur plus grande richesse en alcaloïdes, seules les écorces de racines, séparées par grattage, ont été employées.

1° *Extraction par la méthode de LANDRIN.* — Des écorces (125 gr.) furent pulvérisées, humectées avec un lait de chaux, puis séchées à l'étuve à 40°. La poudre fut alors épuisée à froid par de l'éther jusqu'à ce que celui-ci ne se colore plus sensiblement. Les solutions éthérées, brun rouge et fluorescentes, furent concentrées à 200 cm³ et épuisées par l'acide sulfurique à 5 % à plusieurs reprises dans une ampoule à décantation. Les solutions sulfuriques réunies furent alcalinisées par un excès d'ammoniaque. Le précipité blanchâtre d'alcaloïdes ne put être recueilli sur un filtre, en raison de sa rapide résinification sous forme de gouttelettes brunâtres. Il fut redissous par agitation avec de l'éther, employé à plusieurs reprises. Les solutions éthérées, décantées, déshydratées sur sulfate de sodium anhydre, laissèrent par évaporation un vernis brunâtre d'alcaloïdes bruts. Après dessiccation dans le vide phosphorique, on obtint 3 gr.,40, soit 2,72 % d'alcaloïdes totaux.

Ils furent traités à froid par 15 cm³ d'alcool à 90°, dans lesquels la plus grande partie fut instantanément soluble en donnant une solution brun rougeâtre. Le faible résidu insoluble à froid, blanc jaunâtre et représentant seulement 0 gr.,25 d'alcaloïdes, fut redissous dans quelques centimètres cubes d'alcool à 90° bouillant et la solution fut portée à la glacière. Après vingt-quatre heures quelques cristaux furent recueillis présentant, à l'examen microscopique, les caractères décrits pour l'ibogaïne et fondant à 143-144°. Quant à la fraction soluble à froid dans l'alcool à 90°, des cristaux s'y déposèrent également à la glacière, très petits, mais de mêmes caractères cristallographiques; ces cristaux, pesant 0 gr.,30, fondaient à 142-143°.

2° *Extraction par l'alcool ammoniacal.* — Des écorces (250 gr.) grossièrement pulvérisées furent lixiviées par 2 l. 500 d'alcool à 80° renfermant 2 % d'ammoniaque. Après acidification par l'acide acétique, l'alcool fut redistillé. La solution, concentrée à 300 cm³, fut filtrée, alcalinisée par l'ammoniaque et épuisée à plusieurs reprises par de l'éther dans une ampoule à décantation. L'éther, déshydraté sur sulfate de sodium anhydre, fut redistillé et évaporé dans un cristalliseur taré. Rendement : 1,38 % d'alcaloïdes totaux.

3° *Extraction par l'acide sulfurique dilué.* — Des écorces (250 gr.) pulvérisées furent lixiviées par de l'acide sulfurique dilué (1 %) jusqu'à ce que celui-ci ne donne plus de précipité par le réactif de BERTRAND.

Un essai de relargage des alcaloïdes fut effectué sur les 500 premiers cm³ du liquide d'épuisement. Par saturation au moyen du chlorure de sodium, on obtint un précipité brunâtre peu abondant, se résinifiant sur le filtre et ne renfermant pas d'alcaloïdes.

Les liqueurs sulfuriques furent alors épuisées par le chloroforme dans une ampoule à décantation. En milieu sulfurique, le chloroforme n'enlève que des traces d'alcaloïdes, comme on s'en est assuré en évaporant à sec quelques centimètres cubes de solution chloroformique.

Les liqueurs sulfuriques furent alors alcalinisées par l'ammoniaque jusqu'à cessation de précipité. Le précipité grumeleux brun verdâtre obtenu fut recueilli et redissous dans quelques centimètres cubes d'acide sulfurique à 5 %. La solution sulfurique, filtrée, fut alcalinisée par l'ammoniaque et épuisée par l'éther dans une ampoule à décantation. Les solutions éthérées furent déshydratées sur sulfate de sodium anhydre et redistillées, puis évaporées dans un cristalliseur taré. Rendement : 0,55 % d'alcaloïdes totaux.

4° *Extraction à l'appareil de SOXHLET par l'éther ammoniacal.* — Des écorces (300 gr.) pulvérisées sont humectées par 120 cm³ d'ammoniaque au 1/2 et épuisées par l'éther dans un appareil de SOXHLET pendant 8 heures. Les solutions éthérées, d'un brun

rouge foncé et présentant une fluorescence verte, sont concentrées sous pression réduite, puis épuisées dans une ampoule à décantation par l'acide sulfurique à 5 % jusqu'à ce que celui-ci n'enlève plus d'alcaloïdes. Les solutions sulfuriques réunies sont placées dans une ampoule à décantation avec 100 cm³ d'éther, neutralisées, puis alcalinisées au tournesol par l'ammoniaque au 1/2. Cette opération est effectuée avec précaution, en agitant après chaque addition d'ammoniaque pour éviter la résinification des alcaloïdes. Une partie des alcaloïdes se résinifie malgré tout, formant une huile noirâtre, puis, sur les parois de l'ampoule, un vernis qui ne se redissout plus dans l'éther. L'épuisement par l'éther est renouvelé à 4 reprises. Les solutions éthérées réunies sont déshydratées sur sulfate de sodium anhydre, concentrées sous pression réduite, puis évaporées dans un cristalliseur taré. Le résidu est séché dans le vide sur anhydride phosphorique à poids constant. Rendement : 5,50 % d'alcaloïdes totaux.

C'est à cette méthode que nous avons donné tout d'abord la préférence, en raison de sa rapidité et du rendement obtenu.

Un essai de dégraissage préalable par l'éther de pétrole nous montra que ce solvant entraînait une partie des alcaloïdes. Les solutions éthéro-pétroliques étant concentrées, puis agitées avec de l'acide chlorhydrique dilué, la solution acide, séparée, précipitait nettement par les réactifs généraux des alcaloïdes.

Les écorces, préalablement épuisées par l'éther de pétrole et séchées à l'air, furent traitées par l'éther ammoniacal comme précédemment. Rendement : 3,50 % d'alcaloïdes.

La teneur en lipides est d'ailleurs très faible (0,55 %) et ne gêne pas pour l'extraction des alcaloïdes.

D'autre part, un essai d'extraction par le chloroforme donna le même rendement qu'avec l'éther; les alcaloïdes paraissant plus altérables en solution chloroformique, c'est à l'éther que nous avons donné la préférence.

Variations de la teneur en alcaloïdes avec la grosseur des racines. — Les racines dont nous disposions étant de grosseurs très différentes, nous avons déterminé leurs teneurs respectives en alcaloïdes extractibles par l'éther ammoniacal, à l'appareil de SOXHLET suivant la méthode précédemment indiquée :

a) *Racines de moins de 3 cm. de diamètre :*

Proportion d'écorces obtenues par grattage	7,60 %
Teneur en alcaloïdes des écorces	5,20 %
(soit 0,395 % du poids des racines).	

b) *Racines moyennes de 3 à 5 cm. de diamètre :*

Proportion d'écorces	5,70 %
Teneur en alcaloïdes des écorces	5,50 %
(soit 0,313 % du poids des racines).	

c) *Grosses racines et souches de 5 à 15 cm. de diamètre :*

Proportion des écorces	2 %
Teneur en alcaloïdes des écorces.	2,20 %
(soit 0,044 % du poids des racines).	

Pour déterminer si le bois renfermait aussi des alcaloïdes, quelques racines de 3 à 5 cm. de diamètre furent parfaitement grattées, et le cylindre central fut broyé le plus finement possible et traité pour l'extraction des alcaloïdes. Rendement : 1,09 %. Le bois renferme donc encore des alcaloïdes en quantité appréciable. Or, il représente en moyenne 95 % des racines; on a, pour les racines de 3 à 5 cm. de diamètre :

ALCALOÏDES DANS 100 GR. de racines	
—	
Écorces, 5,70 % des racines	0 gr.,343
Bois, 94,30 % des racines	1 gr.,027

Il n'y a donc pas lieu de rejeter le bois, mais d'employer les racines totales puisqu'on obtient ainsi 4 fois plus d'alcaloïdes qu'avec les écorces correspondantes, en supprimant un travail onéreux. Par contre, il y a intérêt à traiter des racines de faible diamètre.

5° *Méthode d'extraction basée sur la solubilité des chlorhydrates d'alcaloïdes dans le chloroforme.* — Des écorces (200 gr.) pulvérisées sont humectées avec leur poids d'eau chlorhydrique (renfermant 10 cm³ par litre d'acide chlorhydrique de densité 1,2, soit 3 gr.,50 % d'acide chlorhydrique pur), introduites dans une allonge et épuisées par lixiviation au moyen de l'eau chlorhydrique jusqu'à ce que le liquide d'épuisement ne précipite plus sensiblement par addition d'ammoniaque.

Les 6.000 cm³ de solution obtenus, de couleur brun rouge foncé, sont introduits dans des ampoules à décantation par fraction de 1.500 cm³ et épuisés par le chloroforme, employé par 500 cm³ à la fois et à plusieurs reprises. Les solutions chloroformiques sont colorées en orange foncé, puis en jaune de plus en plus clair et présentent une fluorescence verte. Un grand nombre d'épuisements est nécessaire pour enlever à la couche aqueuse la totalité des chlorhydrates d'alcaloïdes.

Les solutions chloroformiques réunies sont déshydratées sur sulfate de sodium anhydre, puis concentrées sous pression réduite à 100 cm³ environ. La solution brun foncé obtenue est évaporée à l'air libre et le résidu est séché dans le vide sur anhydride phosphorique. On obtient ainsi 12 gr. (soit 6 % du poids des écorces) d'une poudre brune de chlorhydrates bruts d'alcaloïdes.

Ceux-ci sont redissous au bain-marie dans de l'eau distillée, une partie restant insoluble dans ces conditions et formant une huile

noirâtre à chaud et une résine par refroidissement. La solution aqueuse refroidie est additionnée d'ammoniaque diluée, peu à peu et en agitant après chaque addition, jusqu'à cessation de précipité. Celui-ci, d'un blanc légèrement jaunâtre, est recueilli sur un entonnoir de BÜCHNER, lavé à l'eau distillée, puis séché à l'étuve à 40°. On obtient ainsi 6 gr.,50 d'alcaloïdes (soit 3,25 % du poids des écorces) sous forme d'une poudre jaune pâle.

Cette méthode est beaucoup plus longue que celle précédemment décrite, qui emploie l'extraction par l'éther au SOXHLET. Bien que l'action de la chaleur y soit limitée à la durée de la distillation des solutions chloroformiques, une partie des chlorhydrates se résinifie et ne se redissout pas dans l'eau. Le rendement en alcaloïdes totaux bruts est inférieur à celui que donne la méthode précédente. Mais la proportion d'ibogaïne cristallisée par rapport aux bases totales est plus forte et le rendement en alcaloïdes cristallisés rapporté au même poids de plante est sensiblement le même dans les deux cas.

Peu avantageuse pour le traitement des poudres d'Iboga, cette dernière méthode l'est beaucoup plus quand il s'agit d'extraits, qui donnent des solutions aqueuses plus concentrées en alcaloïdes et de volumes plus restreints.

Nous l'avons employée pour le traitement d'un extrait alcoolique d'Iboga, préparé à partir des racines totales de la drogue, correspondant à 21 fois son poids de plante et titrant 20 % d'alcaloïdes totaux.

Préparation des chlorhydrates totaux d'alcaloïdes. — Des écorces (200 gr.) ont été traitées comme précédemment pour l'extraction des alcaloïdes totaux au moyen de l'éther ammoniacal. Les solutions éthérées d'alcaloïdes purifiés ont été soigneusement déshydratées sur sulfate de sodium anhydre et filtrées. La teneur alcaloïdique a été déterminée par évaporation d'une portion aliquote dans un cristalliseur taré.

Dans le reste de la solution, on fait passer un courant lent de gaz chlorhydrique sec (déshydraté par passage dans un laveur à acide sulfurique concentré). Les chlorhydrates précipitent en flocons blanchâtres, ayant tendance à se résinifier. On continue à faire passer le courant de gaz chlorhydrique jusqu'à cessation de précipité, mais en évitant un excès qui favoriserait la résinification. On ne peut empêcher qu'une partie des chlorhydrates ne forme une masse brunâtre résinifiée autour du tube de dégagement du gaz chlorhydrique. Lorsque la précipitation est terminée, on décante rapidement la liqueur éthérée surnageante, on centrifuge à faible vitesse la suspension des chlorhydrates, on les lave rapidement à l'éther anhydre et on les sèche immédiatement dans le vide sur anhydride phosphorique. On obtient ainsi une poudre blanc jaunâtre et non hygroscopique de chlorhydrates totaux.

Pour les écorces employées, renfermant 6,40 % d'alcaloïdes, le rendement théorique en chlorhydrates, calculé en chlorhydrate d'ibogaïne, est 7,10 %. Pratiquement, nous avons obtenu 6,65 % de chlorhydrates.

La solubilité des chlorhydrates dans l'éther est très faible et la perte qu'elle entraîne est par suite négligeable. (Nous avons évaporé la solution étherée après précipitation des chlorhydrates, le résidu obtenu n'a été que de 0,02 %.) 7 % environ des chlorhydrates sont perdus par résinification.

B. FRACTIONNEMENT DES ALCALOÏDES PAR CRISTALLISATION DANS L'ALCOOL. — Les alcaloïdes totaux obtenus par notre méthode n° 4 sont redissous au bain-marie dans 6 à 8 parties d'alcool à 90° bouillant ; on obtient une liqueur d'un brun rouge, à fluorescence verte, que l'on filtre à chaud et que l'on porte à la glacière. Il se forme, dans les vingt-quatre heures, dans le fond et sur les parois de la fiole, des cristaux prismatiques, ambrés, denses, que l'on sépare par centrifugation ou que l'on recueille sur un filtre poreux, qu'on lave rapidement avec quelques centimètres cubes d'alcool à 60° froid et que l'on fait sécher à l'étuve à 40°. Par concentration au bain-marie, de façon à abaisser le titre alcoolique à 70° environ, on obtient, après séjour à la glacière, une deuxième cristallisation, moins abondante. Une nouvelle concentration amène parfois encore la formation de quelques cristaux agglomérés dans un magma amorphe. Enfin, si l'on abaisse le titre alcoolique au-dessous de 60°, on précipite les alcaloïdes amorphes plus ou moins résinifiés.

La fraction cristalline totale, que nous appellerons *ibogaïne de première cristallisation*, a été obtenue en proportions variables dans les différents échantillons d'Iboga que nous avons examinés :

	IBOGAÏNE de première cristallisation Pourcentage des alcaloïdes bruts
Lot n° 1 (racines totales, 2,63 % A. totaux).	21
Lot n° 2 (racines totales, 1,10 % A. totaux).	27
Lot n° 3 (écorces de racines, 5,50 % A. totaux).	10
Lot n° 4 (racines totales, 1,22 % A. totaux)	33

Les alcaloïdes totaux les plus riches en ibogaïne sont les moins solubles dans l'alcool à 90° froid (la solubilité de l'ibogaïne dans l'alcool étant d'ailleurs très augmentée en présence des alcaloïdes amorphes qui l'accompagnent dans la plante).

La proportion des alcaloïdes cristallisant dans l'alcool a donc été au maximum de 33 % dans les échantillons étudiés. Pour le

lot le plus important dont nous disposions, il n'a été retiré que 10 % d'ibogaïne cristallisée.

De l'ibogaïne a donc été obtenue à partir des quatre lots de racines d'Iboga que nous avons examinés et qu'en l'absence d'échantillons botaniques complets on ne pouvait rapporter avec certitude, à l'exception du lot n° 3, au *Tabernanthe Iboga* H. Bn. En accord avec l'uniformité des caractères morphologiques et histologiques, la présence d'ibogaïne dans ces racines serait donc un argument pour les rattacher à l'Iboga type.

Purification de l'ibogaïne : L'ibogaïne de première cristallisation jaunâtre ou ambrée, fond à 142-144° (bloc MAQUENNE). Son pouvoir rotatoire, déterminé sur la solution à 1 % dans l'alcool à 95°, est :

$\alpha = -0.92$ en tube de 2 dm. Ce qui donne $[\alpha]_D = -46^\circ$.

avec le réactif de WASICKY, elle donne une coloration verte passant au bleu vert et au bleu par addition d'eau,

avec le réactif de FROEHDE, elle donne une coloration bleu vert à bleue,

avec le réactif de MANDELIN, une coloration rouge passant rapidement au rouge brun et au brun violacé.

Des cristallisations successives dans l'alcool à 90° nous ont donné les résultats suivants :

Deuxième cristallisation : 6 gr.,40 d'ibogaïne de première cristallisation sont dissous dans 70 cm³ d'alcool à 90° bouillant. Après refroidissement, on recueille 3 gr.,80 de cristaux : P. F. 146-147° $[\alpha]_D = -46^\circ$.

Troisième cristallisation : 3 gr.,70 d'ibogaïne de deuxième cristallisation sont dissous dans 50 cm³ d'alcool à 90° bouillant. Après refroidissement, on recueille 2 gr.,40 de cristaux presque blancs : P. F. 149-150° $[\alpha]_D = -52^\circ$.

Quatrième cristallisation : 2 gr.,30 d'ibogaïne de troisième cristallisation sont redissous dans 40 cm³ d'alcool à 90° bouillant. On obtient 1 gr.,30 de cristaux : P. F. 152-153° $[\alpha]_D = -52.9^\circ$.

Après une cinquième cristallisation, l'ibogaïne présente toujours les mêmes constantes, que nous adoptons : P. F. 153° $[\alpha]_D = -53^\circ$.

Séparation d'un deuxième alcaloïde cristallisé dans les eaux mères de recristallisation de l'ibogaïne. — 22 gr. d'ibogaïne de première cristallisation furent dissous dans 220 cm³ d'alcool à 90° bouillant. Le liquide fut filtré immédiatement, et après vingt-quatre heures au frais 13 gr.,50 d'ibogaïne de deuxième cristallisation furent recueillis, en cristaux ambrés P. F. 148-149°.

Les eaux mères furent concentrées au bain-marie, puis laissées au frais. Après quarante-huit heures, il s'était formé dans le liquide et sur les parois du récipient de petites masses cristallines, arrondies, d'un aspect assez différent des cristaux habituels

d'ibogaïne. Par agitation, elles restaient en suspension dans le liquide au lieu de tomber au fond du vase comme le fait l'ibogaïne. L'examen microscopique montra qu'elles étaient constituées par de fines aiguilles enchevêtrées. Par filtration, on en a recueilli 0 gr.,50.

En solution acide, cette substance précipitait par les réactifs généraux des alcaloïdes ; elle se ramollissait vers 170°, mais ne fondait nettement que vers 188-190°. Cette substance fut redissoute à chaud dans 70 cm³ d'alcool à 90°. Le liquide fut filtré à l'ébullition. Après vingt-quatre, 0 gr.,22 d'aiguilles fines et blanches furent recueillies et séchées. Elles fondaient nettement à 205-207° (bloc MAQUENNE) et présentaient avec le réactif de WASICKY une coloration verte à chaud qui, par addition de quelques gouttes d'eau, virait au rouge violacé très intense (au lieu de passer au bleu vert et au bleu comme c'est le cas pour l'ibogaïne).

Ces 0 gr.,20 furent redissous dans 30 cm³ d'alcool à 90° bouillant. Après vingt-quatre heures, on recueillit 0 gr.,08 de petites lamelles cristallines brillantes, d'un beau blanc, P. F. 209° (bloc MAQUENNE) ; après une nouvelle cristallisation dans l'alcool on obtint 0 gr.,05 de cristaux de même forme et de P. F. toujours 209°.

Nous n'avons pas manqué de rapprocher les caractères présentés par cet alcaloïde de ceux de la substance cristallisée P. F. 206-207°, signalée par HALLER et HECKEL à côté de l'ibogaïne dans les écorces de tige d'Iboga (voir Travaux antérieurs p. 67) et qu'ils ne purent étudier davantage en raison de la faible quantité obtenue.

Nous proposons le nom de *tabernanthine* pour ce deuxième alcaloïde cristallisé que nous avons isolé des écorces de racines d'Iboga. Nous donnerons plus loin ses caractéristiques et ses propriétés physico-chimiques.

Fractionnement des alcaloïdes par la différence de solubilité de leurs chlorhydrates dans le chloroforme. — 50 gr. de chlorhydrates totaux bruts préparés par la technique précédemment décrite (voir cinquième méthode d'extraction, p. 80) ont été finement pulvérisés et additionnés à froid de 300 cm³ de chloroforme qui les ont dissous partiellement. Ils furent immédiatement essorés sur un entonnoir de BÜCHNER et lavés sur le filtre avec 200 cm³ de chloroforme, employé par petites portions.

On a, dans ces conditions, une solution chloroformique d'un brun très foncé et un résidu blanc jaunâtre constitué par les chlorhydrates les moins solubles.

Le résidu insoluble, séché à basse température, pesant 22 gr., fut dissous au bain-marie dans de l'eau distillée. Par précipitation au moyen de l'ammoniaque, on obtint 15 gr. de bases correspondantes sous forme d'une poudre d'un blanc crème. Dissoutes

à chaud dans 75 cm³ d'alcool à 90° bouillant, elle donnèrent par refroidissement 7 gr. de cristaux prismatiques d'ibogaïne (P. F. 147-148°).

D'autre part, la solution chloroformique fut évaporée à sec, le résidu fut redissous dans de l'eau distillée chaude. Une assez forte proportion de chlorhydrates résinifiés insolubles fut séparée par filtration et les bases furent précipitées dans la solution aqueuse refroidie. On obtint finalement 13 gr. d'une poudre jaunâtre de bases sèches; elles furent dissoutes dans 60 cm³ d'alcool à 90° bouillant, donnant une solution brun foncé et fluorescente. Par refroidissement, des flocons blanchâtres se séparèrent, constitués par de très fines aiguilles groupées en oursins. La substance recueillie (0 gr.,60) présentait avec le réactif de WASICKY hydraté la coloration rouge violacé caractéristique de la tabernanthine et fondait vers 180°.

Par recristallisation dans l'alcool à 90° bouillant, on obtint successivement 0 gr.,25 d'aiguilles, P. F. 204-205°, puis 0 gr.,15 de lamelles, P. F. 208-209°.

Des eaux mères de cristallisation de la tabernanthine on a pu, après concentration, retirer une très petite quantité d'ibogaïne cristallisée.

Cette méthode permet donc de séparer, plus facilement que la précédente, les deux alcaloïdes cristallisés des racines d'Iboga. Ils sont obtenus plus rapidement à l'état pur. Dans les eaux mères on a les alcaloïdes amorphes et fluorescents.

ALCALOÏDES AMORPHES. — PRINCIPE FLUORESCENT. — Les liqueurs mères de l'ibogaïne de première cristallisation, évaporées à sec à basse température, laissent un résidu brunâtre et vernissé, partiellement résinifié, d'alcaloïdes amorphes. Ils se dissolvent facilement à froid dans l'alcool à 90° en donnant une solution jaune brun présentant une fluorescence verte assez intense.

A partir de la solution alcooolique d'alcaloïdes amorphes ainsi séparés, nous n'avons jamais pu obtenir de cristaux, même entre lame et lamelle; au contraire, la fraction dite « ibogaïne amorphe » séparée par la méthode de LANDRIN cristallise entre lame et lamelle en très petits cristaux, comme l'ont indiqué D. VINCENT et M^{lle} I. SÉRO (1) et comme nous l'avons également constaté. Cette contradiction n'est qu'apparente, semble-t-il. En effet, par la méthode de LANDRIN, l'ibogaïne amorphe est séparée de l'ibogaïne cristallisée par sa plus grande solubilité dans l'alcool à 90° froid. Or, dans ces conditions, la solubilité de l'ibogaïne cristallisée n'est

1. D. VINCENT et M^{lle} I. SÉRO. Recherches biochimiques et pharmacodynamiques sur *Tabernanthe Iboga* H. Bn.: 1° Sur l'extraction des principes actifs; 2° Remarques au sujet de l'ibogaïne amorphe. *Trav. Memb. Soc. Chim. biol.*, 1942, **24**, p. 1352-1357.

pas négligeable (à 18°, 3 gr., 20 d'ibogaïne cristallisée se dissolvent dans 100 gr. d'alcool à 90°). Nous avons d'ailleurs vu que la solution alcoolique d'« ibogaïne amorphe », portée à la glacière, a donné des cristaux ayant les caractères de l'ibogaïne cristallisée (voir Extraction des alcaloïdes totaux, p. 77-78, méthode de LANDRIN).

Par contre, dans notre méthode de fractionnement des alcaloïdes totaux de l'Iboga, nous les dissolvons dans l'alcool à 90° bouillant et recueillons les cristaux qui se forment par séjour à la glacière. Nous concentrons ensuite à deux reprises les eaux mères dont le degré alcoolique se trouve ramené aux environs de 70°, en reportant chaque fois les solutions à la glacière.

L'ibogaïne cristallisée, beaucoup moins soluble dans l'alcool faible que dans l'alcool fort (0 gr., 38 d'ibogaïne sont solubles dans 100 gr. d'alcool à 60° à la température de + 18°), se trouve ainsi entièrement séparée.

Les solutions alcooliques, étherées, benzéniques, chloroformiques d'alcaloïdes amorphes sont d'un jaune brun et présentent une fluorescence verte assez intense.

Si l'on traite les alcaloïdes amorphes par l'acide chlorhydrique à 2 % à froid, on obtient une solution brun rougeâtre, une partie des alcaloïdes, résinifiée, restant insoluble dans ces conditions.

La solution acide étant agitée avec de l'éther, celui-ci n'enlève pas d'alcaloïdes et ne se colore pas. Mais si l'on alcalinise par l'ammoniaque, les alcaloïdes précipitent et passent en solution étherée; celle-ci est jaune brun, avec une belle fluorescence verte. Evaporée à sec, cette solution étherée laisse un résidu vernissé jaune verdâtre, dont la solution chlorhydrique précipite par les réactifs généraux des alcaloïdes. Avec le réactif de WASICKY, les alcaloïdes amorphes donnent une coloration brune légèrement verdâtre; avec le réactif de FROEHDE, une coloration verdâtre, puis bleu verdâtre.

Il semble donc bien que la substance fluorescente soit un alcaloïde ou un produit de décomposition d'alcaloïde. Nous verrons plus loin qu'en chauffant l'ibogaïne pure cristallisée en solution chloroformique on peut obtenir une substance présentant une fluorescence verte. Signalons d'ailleurs que la présence de principes fluorescents de nature alcaloïdique semble assez fréquente chez les Apocynacées. M. GRESHOFF (¹), étudiant les Apocynacées des Indes néerlandaises, a signalé la présence d'une substance douée d'une magnifique fluorescence bleue en solution étherée chez plusieurs d'entre elles: écorces de divers *Rauwolfia* (*Rauwolfia canescens* Willd., *R. serpentina* Benth., *R. trifoliata* Gaertn.,

2. M. GRESHOFF. Uebersicht der alkaloïdhaltigen Apocynceen-Geschlechter in Niederländisch Indien. *Ber. d. d. chem. Ges.*, 1890, **23**, p. 3542-3543.

R. spectabilis Boerl., *R. madurensis* Burek), d'*Ochrosia acuminata* Trim., d'*Alstonia villosa* Bl., de *Voacanga foetida* Rolfe, graines de *Kopsia flavida* Bl. La substance fluorescente obtenue par l'auteur sous forme de petites lamelles jaune brun, solubles dans les acides dilués, précipite par les réactifs généraux d'alcaloïdes.

M. RINDL et G. GROENEWOUD ⁽³⁾ signalent la présence d'un alcaloïde amorphe, fluorescent dans l'éther acétique, dans l'écorce de *Rauwolfia natalensis* Sond.

Dans les racines de *Rauwolfia heterophylla* Roem. et Schult, il existe deux alcaloïdes isolés par DEGER ⁽⁴⁾, la chalcupine A, qui présente une fluorescence jaune vert en solution éthérée, et la chalcupine B, douée d'une fluorescence bleu vert, dans l'alcool amylique.

D'autre part, R. PARIS ⁽⁵⁾ étudiant récemment les alcaloïdes des écorces de racines de *Rauwolfia vomitoria* Afz., signale la fluorescence d'une des fractions alcaloïdiques en solution éthérée.

CHAPITRE IV

Étude de l'ibogaïne cristallisée.

I. **Propriétés physiques.** — *Aspect* (fig. 42) : L'ibogaïne cristallisée dans l'alcool forme des aiguilles prismatiques, d'un blanc à peine ambré, appartenant au système orthorhombique, isolées ou associées en macles, et de dimensions variables (de fraction de millimètre à quelques millimètres de longueur). Elle cristallise également dans l'éther. Sa saveur est amère et elle produit une sensation d'anesthésie de la langue, un peu comme la cocaïne.

Point de fusion : Instantané (bloc MAQUENNE) : 153°.

Solubilités : L'ibogaïne cristallisée est à peu près insoluble dans l'eau, peu soluble dans l'alcool froid, plus soluble à chaud, sa

3. M. RINDL et G. GROENEWOUD. The Chemistry of *Rauwolfia natalensis*. *Trans. Roy. Soc. S. Africa*, 1932, **21**, p. 55-61, résumé *Chem. Abstracts*, 1943, **27**, p. 1985-1986.

4. E. C. DEGER. Allgemeine Untersuchung eine von den Indianern gegen Schlangengift und Malaria verwandten Pflanze. *Arch. d. Pharm.*, 1937, **275**, p. 496-503. R. MENDOZA DAZA. Etude d'une Apocynacée de Colombie, le « Pinique-Pinique », *Rauwolfia heterophylla* Roem. et Schult. *Thèse Doct. Univ. Paris (Pharm.)*, 1940.

5. R. PARIS. Sur une Apocynacée africaine, le *Rauwolfia vomitoria* Afz. *Ann. pharm. franç.*, 1943, **1**, p. 138-141.

solubilité croissant avec le titre de l'alcool. Elle est très soluble dans l'éther, l'acétone, le benzène, le chloroforme. Ses solutions sont incolores ou jaunâtres, suivant la concentration, et ne présentent aucune fluorescence.

Des déterminations quantitatives furent effectuées sur l'ibogaïne de troisième cristallisation (P. F. 148-150°) suivant la technique suivante : une fiole conique de 30 cm³ renfermant 150 cm³ de solvant et une quantité de substance finement pulvérisée suffisante pour obtenir une solution saturée à chaud, est placée quelques

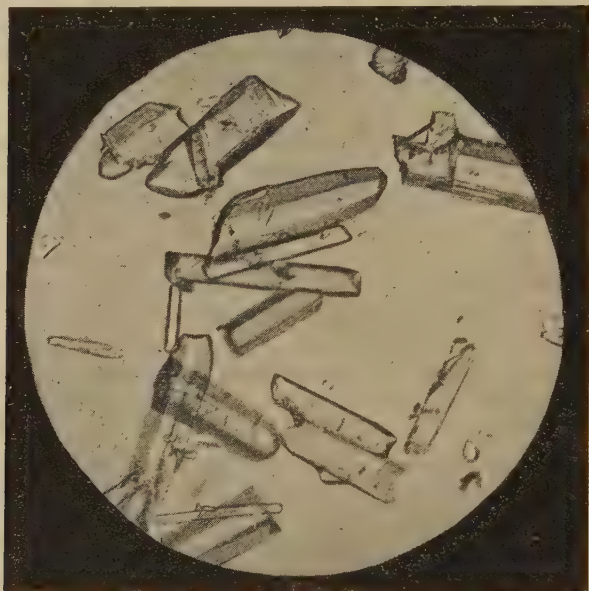


FIG. 42. — Microphotographie de cristaux d'ibogaïne (P. F. 152°-153°).
(Grossissement : 110 diamètres.)

minutes au bain-marie, puis maintenue deux heures dans un cristallisateur plein d'eau à la température du laboratoire. On agite fréquemment et on note la température. On filtre rapidement et on pèse 10 cm³ environ du filtrat dans un cristallisateur taré muni d'un couvercle. On détermine ainsi un poids P de solution saturée, à la température ci-dessus notée, $P = \text{solvant} + \text{substance}$. On évapore à sec le solvant au bain-marie, on dessèche le résidu dans le vide phosphorique à poids constant. On obtient ainsi le poids s de substance et, par différence, le poids S de solvant.

Pour les déterminations faites dans l'eau et l'alcool bouillant, on porte à l'ébullition pendant quelques minutes le solvant en

présence d'un excès de substance et on filtre rapidement dans un cristalliseur taré.

Résultats exprimés en grammes de substance dissoute par 100 gr. de solvant :

Eau à 18°	0 gr.,01
Eau à 100°	0 gr.,04
Alcool à 60° à 18°	0 gr.,38
Alcool à 90° à 18°	3 gr.,20
Alcool à 90° bouillant.	18 gr.,80
Ether à 13°5	22 gr.,30
Benzène à 15°	32 gr.,70

L'ibogaïne cristallisée étant très soluble dans le chloroforme, sa solubilité dans ce liquide a été déterminée de manière approchée. = 1 gr. d'ibogaïne est entièrement soluble à 18° dans 1 cm³, soit : 1gr.,50 de chloroforme.

Pouvoir rotatoire : déterminé sur une solution d'ibogaïne à 1 % dans l'alcool à 95°, en tube de 2 dm.; on a

$$\alpha = -1^{\circ}06$$

ce qui donne :

$$[\alpha]_D = -53^{\circ}.$$

Teneur en eau : L'ibogaïne cristallisée ne renferme pas d'eau de cristallisation. Séchée de manière prolongée dans le vide phosphorique, puis portée à l'étuve à 100° à poids constant, elle n'a perdu que 0,41 % de son poids. Elle n'est pas hygroscopique; ainsi, desséchée et remise à l'air, elle n'a repris que 0,14 % d'humidité en quarante-huit heures.

FORMULE MOLÉCULAIRE (1). — Les combustions ont été effectuées par semi-micro-méthode.

Le dosage de l'azote a été effectué par micro KJELDAHL suivant la méthode de FRIEDRICH (réduction préalable par l'acide iodhydrique, puis destruction de la matière organique par l'acide sulfurique, en présence d'acétate mercurique et de sulfate de potassium).

Résultats :

C %	H %	N %	O % par différence
76,93	8,635	8,988	
76,90	8,511	8,938	
76,70	8,588		
77,09	8,554		
Moyenne : 76,88	8,572	8,963	5,585

1. Ces déterminations ont été effectuées à l'Institut Pasteur dans le Laboratoire de M. le professeur E. FOURNEAU, auquel nous adressons ici nos remerciements les plus respectueux.

	CALCULÉ POUR		
	$C_{41}H_{26}N_2O$	$C_{20}H_{27}N_2O$	$C_{20}H_{26}N_2O$
C %	76,51	77,38	77,13
H %	8,72	8,444	8,74
N %	9,39	9,025	8,996
O %	5,36	5,154	5,138

Ce sont les formules en $C_{20}H_{26}N_2O$ ou $C_{20}H_{27}N_2O$ qui sont le mieux en accord avec la teneur en azote, qui est déterminée avec une grande précision par micro KJELDAHL. La combustion de l'ibogaïne étant difficile, on peut attribuer à ce fait les chiffres un peu faibles trouvés pour le carbone. La méthode donnant toujours un peu plus d'hydrogène que la théorie, c'est la formule en $C_{20}H_{26}N_2O$ qui nous paraît la plus vraisemblable. Elle diffère par un carbone en plus d'une des formules proposées par RAYMOND-HAMET (²).

Notons que le poids moléculaire 310 auquel elle correspond est voisin de celui déterminé par HALLER et HECKEL (³) par cryoscopie (313-320).

SPECTRE D'ABSORPTION ULTRA-VIOLET [fig. 43] (⁴) — Nous avons examiné comparativement les spectres d'absorption ultra-violet de l'ibogaïne pure cristallisée (P. F. 153°) et de la tabernanthine cristallisée (P. F. 209°) que nous avons préparées. L'appareil utilisé était le spectrographe de FÉRY, la source d'ultra-violet, une lampe à décharge électrique dans l'hydrogène raréfié.

Les coefficients d'extinction moléculaire, pour les différentes longueurs d'onde, sont obtenus d'après la formule :

$$\frac{I_t}{I_i} = e^{-\epsilon Cx}$$

I_t = Intensité de la lumière transmise.

I_i = — — — — — incidente.

x cm. = l'épaisseur de la solution de concentration C molécule-gramme par litre.

ϵ = coefficient d'extinction moléculaire, caractéristique de la substance étudiée.

Les solutions d'ibogaïne et de tabernanthine, de concentration

2. RAYMOND-HAMET. *Sur l'ibogaïne. Bull. Soc. chim. France*, 1942 (5° s.), 9, p. 62.

3. HALLER ET HECKEL. *Sur l'ibogine, principe actif d'une plante du genre Tabernaemontana originaire du Congo. C. R. Ac. Sc.*, 1901, 133, p. 850-853.

4. Ces déterminations ont été effectuées au Laboratoire de Physique de la Faculté de Pharmacie par M. A. BERTON. Nous l'en remercions vivement.

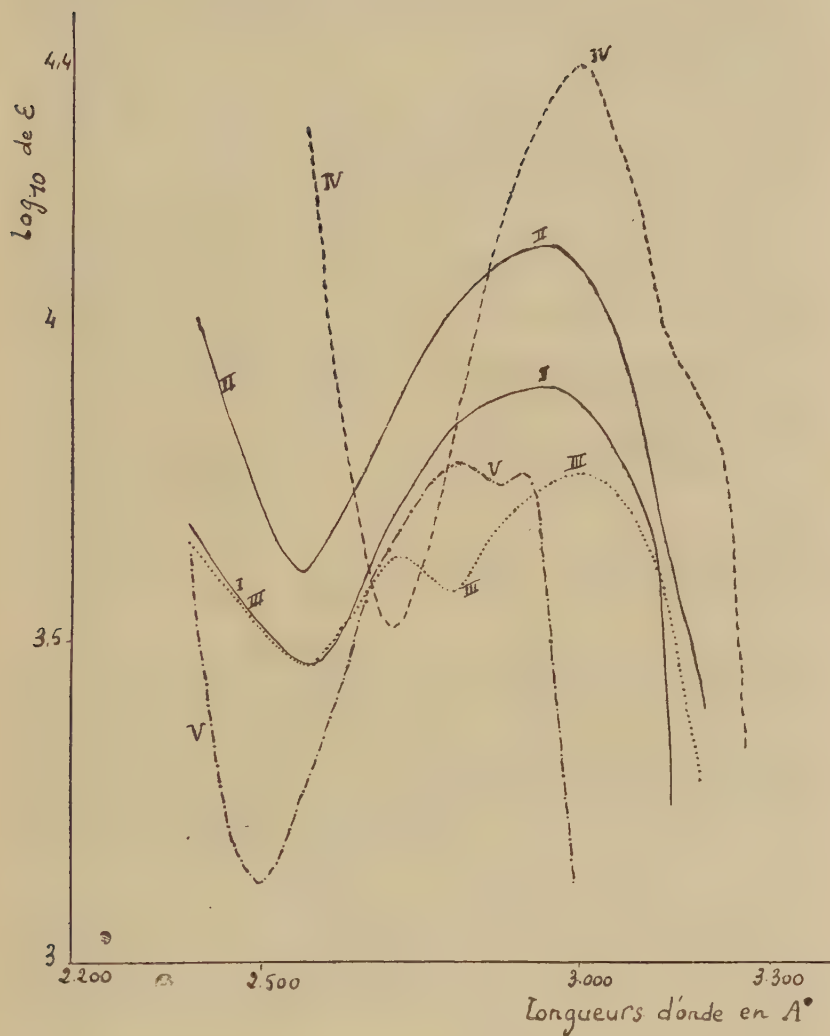


FIG. 43. — Spectres d'absorption dans l'Ultra-Violet.

I, ibogaïne cristallisée, P. F. 152-153°; II, ibogaïne cristallisée, d'après BRUSTIER, VINCENT et M^{lle} SÉRO (*C. R. Ac. Sc.*, **216**, 1943, p. 909); III, tabernanthine cristallisée, P. F. 209°; IV, harmine pure, d'après PRUCKNER et WITKOP (*Ann. d. Chemie*, **554**, 1943, p. 128); V, yohimbine, d'après R. GOUTAREL et A. BERTON (*C. R. Ac. Sc.*, **217**, 1943, p. 71).

M/1.000 dans l'alcool à 95° furent examinées sous une épaisseur de 0,2 cm.

Pour les courbes représentant l'absorption en fonction de la longueur d'onde, on a pris les logarithmes décimaux du coefficient d'extinction moléculaire.

Comme l'ont déjà signalé D. VINCENT, V. BRUSTIER et M^{lle} SÉRO (⁵), l'ibogaïne (fig. 43, I et II) présente une bande d'absorption dans l'U. V. moyen avec maximum situé à 2.950 Å et minimum à 2.575 Å (2.560 Å d'après ces auteurs).

La courbe de la tabernanthine (III) présente deux maxima : à 2.700 et 3.000 Å et deux minima à 2.575 et 2.800 Å.

Il était intéressant de rapprocher des courbes de l'ibogaïne et de la tabernanthine la courbe de l'harmine pure (IV) d'après F. PRUCKNER et B. WITKOP (⁶) qui présente un maximum à 3.000 Å.

Enfin, nous avons porté sur le graphique la courbe de l'yohimbine (V) d'après R. GOUTAREL et A. BERTON (⁷).

II. Propriétés chimiques. — Réactions colorées :

L'ibogaïne cristallisée pure présente les réactions colorées suivantes :

avec l'acide sulfurique concentré, elle ne donne qu'une très faible coloration jaune pâle,

avec l'acide nitrique concentré, elle donne une coloration jaune orangé,

avec le réactif de FROEHDE, on obtient immédiatement une faible coloration jaune pâle. Après quinze minutes, un léger liséré vert bleuté apparaît. Après une heure, cette coloration a gagné le centre ; après trois heures, on a une coloration verte stable. Cette réaction est bien conforme à celle décrite par A. LANDRIN (⁸) ; par contre, nous n'avons jamais obtenu avec l'ibogaïne pure ou son chlorhydrate et un réactif de préparation récente la coloration bleue décrite pour le chlorhydrate par RAYMOND-HAMET (⁹) (et qui est d'ailleurs présentée par les alcaloïdes totaux),

5. V. BRUSTIER, D. VINCENT et M^{lle} SÉRO. Sur le spectre d'absorption de l'ibogaïne. *C. R. Ac. Sc.*, 1943, **216**, p. 909-911.

6. F. PRUCKNER et B. WITKOP. Die Konstitution einiger Derivate der Harmanreihe im Lichte ihrer U. V. Spektren. *Annal. d. Chemie*, 1943, **554**, p. 127-144.

7. R. GOUTAREL et A. BERTON. Spectres d'absorption dans l'ultra-violet de solutions de yohimbine, de corynanthine et de certains de leurs dérivés. *C. R. Ac. Sc.*, 1943, **217**, p. 71. La yohimbine a été examinée en solution M/2.000 dans l'alcool à 95° et sous une épaisseur de 0 cm.,3.

8. A. LANDRIN. De l'iboga et de l'ibogaïne. *Thèse Doct. Méd.*, Paris, 1905.

9. RAYMOND-HAMET. Sur quelques réactions colorées de l'ibogaïne. *Bull. Soc. Chim. biol.*, 1943, **25**, p. 205-210.

avec le réactif de MANDELIN, on a une coloration rouge immédiate passant rapidement au rouge brun et au brun violacé,

avec le réactif de WASICKY, on a une coloration verte s'intensifiant par chauffage et passant au bleu vert, puis au bleu vif par addition d'eau.

La réaction de BRISSEMORET, indiquée par A. LANDRIN ⁽⁸⁾ se pratique comme suit :

A 3 cm³ de réactif acéto-ferrique ⁽¹⁰⁾ on ajoute quelques milligrammes d'ibogaïne et on fait arriver dans le fond du tube 3 cm³ de réactif sulfo-ferrique. On obtient en une heure un anneau vert, la couche acétique se colore en vert, la couche sulfurique restant incolore. Nous n'avons jamais observé la coloration carmin de la couche acétique indiquée par LANDRIN.

Avec le réactif phospho-vanillique de CHARONNAT, on obtient au bain-marie une coloration violet franc.

Réaction de HOPKINS (à l'acide glyoxylique) : à 1 cm³ de solution acétique d'ibogaïne, on ajoute 2 cm³ de solution aqueuse d'acide glyoxylique et on fait arriver 2 cm³ d'acide sulfurique concentré dans le fond du tube : on obtient un anneau vert à la surface de séparation.

Ces deux dernières réactions caractérisent le noyau indol.

Formation d'un dérivé nitrosé coloré : à une solution acétique d'ibogaïne, on ajoute goutte à goutte une solution aqueuse de nitrite de sodium, on obtient une coloration vert jaunâtre.

ALTÉRABILITÉ DE L'IBOGAÏNE — A. HALLER et E. HECKEL ⁽¹¹⁾ d'une part, A. LANDRIN ⁽¹²⁾ d'autre part ont insisté sur l'altérabilité de l'ibogaïne en solution.

Les premiers auteurs notent que l'ibogaïne « chauffée quelque temps à l'air au contact de ses solvants se décompose peu à peu et, en évaporant la solution, on obtient une masse visqueuse plus ou moins colorée et incristallisable ».

« Cette modification de l'ibogaïne se redissout dans les acides étendus et la solution donne, par addition d'un alcali, un précipité d'un jaune sale, soluble en partie seulement dans l'éther, en fournissant une liqueur jaune brun par transparence et d'une belle fluorescence verte par réflexion. »

10. Réactif acéto-ferrique : 1 cm³ sol. sulfate ferrique à 1 % ; acide acétique 100 cm³. Réactif sulfo-ferrique, 1 cm³ sol. sulfate ferrique à 1 % ; SO₄H₂ conc. 100 cm³.

11. A. HALLER et E. HECKEL. Sur l'ibogine, principe actif d'une plante du genre *Tabernaemontana* originaire du Congo. *C. R. Ac. Sc.*, 1901, **133**, p. 850.

12. A. LANDRIN. De l'Iboga et de l'ibogaïne. *Thèse Doct. Méd.*, Paris, 1905, p. 40-41.

A. LANDRIN remarque également que l'ibogaïne cristallisée, qui paraît inaltérable à l'air et à la lumière, s'oxyde facilement en solution, en se colorant en jaune brun et en se transformant en un composé incristallisable. « En solution alcoolique et surtout en solution éthérée », signale cet auteur, « l'altération est beaucoup plus rapide. La solution dans l'alcool de l'alcaloïde amorphe est brune avec une jolie fluorescence verte caractéristique. La transformation en produit amorphe est aussi augmentée par action de la chaleur. »

Nous avons également noté la grande altérabilité des alcaloïdes totaux de l'Iboga, leur facile résinification au cours de l'extraction, augmentée par la chaleur, l'excès d'alcali, etc. Nous avons d'autre part effectué quelques essais sur l'ibogaïne pure cristallisée qui, rappelons-le, ne présente aucune fluorescence en solution.

0 gr.,20 d'ibogaïne (P. F. 150-151°) en solution dans 20 cm³ d'éther ont été chauffés dans une fiole munie d'un réfrigérant à reflux pendant douze heures (en deux jours). Au cours de ce traitement, la solution éthérée ne s'est pas sensiblement colorée. Après évaporation de l'éther, nous avons retrouvé des cristaux d'ibogaïne (P. F. 150-151°).

0 gr.,20 d'ibogaïne ont été traités par 20 cm³ d'alcool à 90° bouillant dans une fiole munie d'un réfrigérant à reflux. Après dix-huit heures de chauffage (en trois jours), la solution alcoolique a jauni légèrement sans qu'aucune fluorescence soit apparue. Après concentration de l'alcool, des cristaux P. F. 150° furent obtenus.

0 gr.,20 d'ibogaïne ont été chauffés dans les mêmes conditions dans 20 cm³ de chloroforme. Après quatorze heures de chauffage (en trois jours avec interruption de quarante-huit heures), la solution est devenue brune. Après évaporation du solvant, on a obtenu un produit vernissé brunâtre qui, traité par quelques centimètres cubes d'alcool à 90° bouillant, n'a pas fourni de cristaux. La coloration foncée des solutions ne permettant pas de distinguer la fluorescence, cette substance a été traitée par l'acide sulfurique à 2 % qui l'a presque entièrement dissoute. Après filtration, la solution jaunâtre obtenue a été alcalinisée par l'ammoniaque et épuisée par l'éther. La solution éthérée, colorée en jaune, présentait une très nette fluorescence verte. Par chauffage dans le chloroforme, l'ibogaïne pure est donc altérée et donne naissance, en partie du moins, à un principe doué de fluorescence en solution éthérée comme les solutions d'alcaloïdes totaux ou de la fraction alcaloïdique amorphe des racines d'Iboga.

SELS D'IBOGAÏNE. — Nous avons préparé, à l'état cristallisé, un certain nombre de sels d'ibogaïne et en avons déterminé les constantes.

1° *Chlorhydrate*. — *Préparation* : On dissout à chaud 2 gr. d'ibogaïne (P. F. 150-151°) dans 50 cm³ d'eau renfermant la quantité théorique d'acide chlorhydrique concentré suffisante pour saturer l'alcaloïde (0 gr., 23 en ClH). On filtre à chaud; par refroidissement, le chlorhydrate cristallise immédiatement. On recueille ainsi 1 gr., 50 de cristaux. Par concentration, on obtient une nouvelle cristallisation dans les eaux mères.

Propriétés : Le chlorhydrate d'ibogaïne forme de petites tablettes blanches, brillantes; par évaporation lente de ses solutions aqueuses, nous l'avons également obtenu en longues aiguilles blanches, d'aspect nacré. Il cristallise aussi dans l'alcool éthylique, en tablettes. Par évaporation à sec de sa solution dans l'alcool méthylique, nous avons obtenu de longues aiguilles brillantes.

Point de fusion : Le chlorhydrate d'ibogaïne se ramollit vers 260° et fond en se décomposant à 288-290° (bloc MAQUENNE).

Teneur en eau : Le chlorhydrate d'ibogaïne cristallisé en tablettes ne renferme pas d'eau de cristallisation. Séché dans le vide sur anhydride phosphorique, puis porté à l'étuve à 100-110°, il n'a perdu que 0,88 % de son poids, correspondant à de l'eau d'hydratation (calculé pour une molécule d'eau $C_{20}H_{26}ON_2$, ClH, $OH_2 = 4,94 \%$ OH_2).

Solubilités : Le chlorhydrate d'ibogaïne est assez soluble dans l'eau (1 partie dans 32 parties d'eau à 18°), plus soluble à chaud. Il est beaucoup moins soluble dans l'eau chlorhydrique que dans l'eau pure, et l'addition de quelques gouttes d'acide chlorhydrique aux solutions aqueuses de chlorhydrate d'ibogaïne facilite leur cristallisation. Il est insoluble dans l'éther, légèrement soluble dans le chloroforme (0 gr.,40 dans 100 gr. à 15°), facilement soluble dans l'alcool.

Pouvoir rotatoire :

Dans l'eau . . .	$\alpha = -0^{\circ}72$; $l = 2$; $c = 1$; $[\alpha]_D = -36^{\circ}$
Dans le méthanol .	$\alpha = -1^{\circ}30$; $l = 2$; $c = 1$; $[\alpha]_D = -65^{\circ}$
Dans l'éthanol à 90°.	$\alpha = -1^{\circ}32$; $l = 2$; $c = 1$; $[\alpha]_D = -66^{\circ}$

(Ces chiffres sont très voisins de ceux donnés par RAYMOND-HAMET (¹³) : $[\alpha]_D = -37^{\circ}7$: eau; $[\alpha]_D = -67^{\circ}$: méthanol.)

Formule : La teneur en chlore a été déterminée par précipitation à l'état de chlorure d'argent et pesée du précipité.

Trouvé : Cl %	} 10,20 10,27
Calculé pour : $C_{20}H_{26}ON_2$, ClH, Cl %	
	10,22

13. RAYMOND-HAMET. Sur l'ibogaïne. *Bull. Soc. Chimique de France*, 1942, 9, p. 62.

Réactions colorées : avec les réactifs de FROEHDE, de MANDELIN, de WASICKY, on obtient les mêmes colorations qu'avec la base pure.

2° *Bromhydrate*. — 0 gr.,20 d'ibogaïne sont dissous à l'ébullition dans 15 cm³ d'eau additionnée de la quantité théorique d'acide bromhydrique nécessaire pour saturer l'alcaloïde. On filtre à chaud ; par refroidissement, le bromhydrate cristallise immédiatement en prismes aplatis, brillants, de P. F. 284-285° (bloc MAQUENNE).

3° *Iodhydrate*. — 0 gr.,20 d'ibogaïne sont dissous dans 15 cm³ d'eau acétique ; on ajoute goutte à goutte à la solution une solution aqueuse d'iodure de potassium à 10 % jusqu'à cessation de précipité. Le précipité blanc, cailléboté, est abandonné au frais. Il donne, à la longue, un produit mal cristallisé, de P. F. peu net (résidu minéral). Il est lavé par centrifugation avec un peu d'eau distillée et séché. Il n'a pas été possible de le faire recristalliser dans l'eau chaude. Repris par quelques centimètres cubes d'alcool à 90° bouillant, il a donné une solution peu colorée ; après quelques jours en lieu frais, des rosettes cristallines sont apparues, constituées par de petites plaques quadrangulaires enchevêtrées.

Ce sel d'un blanc rosé fond à 285-286° (bloc MAQUENNE).

4° *Sulfate*. — En ajoutant 1 goutte d'acide sulfurique concentré à une solution d'ibogaïne dans le mélange éther anhydre-alcool absolu à parties égales, on a d'abord un trouble, puis une résinification sans qu'il soit possible d'obtenir des cristaux.

A 0 gr.,50 de base, on ajoute 6 cm³ d'eau, puis de l'acide sulfurique goutte à goutte jusqu'à virage au bleu du rouge Congo. Le louche qui se forme se redissout à chaud. Toujours à chaud, on sature de base et l'on filtre. Par refroidissement, on obtient le sulfate sous forme de gros cristaux d'un blanc gris, de saveur piquante, puis amère et styptique (il se dissout facilement sur la langue en l'anesthésiant). Ce sulfate est très soluble dans l'eau. Son point de fusion est d'abord 222-223° (bloc MAQUENNE).

Par recristallisations successives dans l'eau, nous avons obtenu : P. F. 225-226°, puis 235-236°.

Le pouvoir rotatoire de ce sel est :

$$[\alpha]_D = -38^{\circ}7 \text{ (solution aqueuse à 1 \%.)}$$

Formule : Le dosage du soufre a été effectué, sur le sel recristallisé, par précipitation à l'état de sulfate de baryum et pesée du précipité.

$$\text{Trouvé : S \% } \left\{ \begin{array}{l} 8,099 \\ 7,997 \end{array} \right\} \text{ correspondant à SO}_4\text{H}_2 \text{ \% } \left\{ \begin{array}{l} 25,76 \\ 25,43 \end{array} \right.$$

Calculé pour $C_{20}H_{28}ON_2$, SO_3H_2 ; SO_3H_2 % = 24,01. Il s'agit donc d'un sulfate acide.

Le léger excès d'acide sulfurique trouvé à l'analyse provient du fait que ce sel, très soluble dans l'eau, est difficile à laver.

5° *Picrates*. — Des essais de préparation ont été effectués en solution aqueuse, alcoolique, éthérée.

Une solution acétique diluée d'ibogaïne pure est additionnée de son volume de solution aqueuse saturée d'acide picrique, on obtient immédiatement un trouble laiteux jaune orangé. Si on l'abandonne, la teinte vire au rouge et, en quarante-huit heures, il se forme des cristaux rouges en branches de genêt, fondant à 156-157° (bloc MAQUENNE). Si l'on essaie de purifier ce picrate par recristallisation dans l'eau bouillante, il s'agglomère et se décompose, et l'on obtient finalement un produit amorphe.

Si on le fait recristalliser dans l'alcool, on obtient par contre des prismes allongés, P. F. 208-209°. Dans l'éther, on a des cristaux plus petits, P. F. 204-205°.

Enfin, si l'on prépare directement le picrate d'ibogaïne en solution alcoolique, on obtient immédiatement un précipité rouge (et non jaune orangé virant au rouge comme c'est le cas en solution aqueuse) et cristallisant en prismes, P. F. 208-209°.

CONSTITUTION DE L'IBOGAÏNE. — Elle est encore peu connue; les recherches sur ce sujet, dues principalement à RAYMOND-HAMET (¹⁴), ont mis en évidence les faits suivants :

1° *C'est un alcaloïde indolique* : d'une part, ses réactions de coloration avec le réactif d'EHRlich, le réactif d'HOPKINS et COLE, sont celles d'une base indolique ;

d'autre part, RAYMOND-HAMET a mis en évidence la formation d'indol par distillation du chlorhydrate d'ibogaïne en présence de zinc et de chaux sodée.

2° D'après M^{lle} I. SÉRO (¹⁵), l'ibogaïne renferme un *noyau quinoléique ou isoquinoléique*. Cet auteur a préparé un bichromate de quinoléine cristallisé (P. F. 164-165°) à partir du produit de distillation de l'ibogaïne en présence de potasse caustique.

3° *Présence d'une double liaison* : RAYMOND-HAMET avait signalé que le chlorhydrate d'ibogaïne réduisait fortement le permanganate de potassium, en solution acide. Nous avons vérifié que : l'ibogaïne en solution à 0,20 % dans l'acide chlorhydrique dilué à 2 % décolore rapidement une solution aqueuse de permanganate à 0,50 %.

en solution acétique, l'ibogaïne décolore l'eau de brome,

14. RAYMOND-HAMET. Sur l'ibogaïne. *Bull. Soc. chim. France*, 1941 (5^e s.), 9, p. 62.

15. I. SÉRO. Une Apocynacée de l'Afrique équatoriale, *Tabernanthe Iboga*. *Thèse Doct. Univ. (Pharmacie)*, Toulouse, 1944, p. 50.

l'addition de trichlorure d'antimoine en solution chloroformique à la solution chloroformique d'ibogaïne y détermine la formation d'un précipité blanc persistant,

l'ibogaïne cristallisée réduit à chaud le nitrate d'argent ammoniacal.

4° *Absence d'un oxyhydrile phénolique* : Comme l'a indiqué RAYMOND-HAMET, l'ibogaïne ne renferme pas d'oxyhydrile phénolique; précipitée de ses solutions salines, elle est insoluble dans un excès de lessive alcaline. D'autre part, son chlorhydrate ne donne aucune réaction de coloration avec le perchlorure de fer.

5° *Présence d'un groupement méthoxylé* : L'existence d'un groupement méthoxylé dans la molécule du chlorhydrate d'ibogaïne a été décelée par RAYMOND-HAMET, utilisant la méthode micro-analytique de ZEISEL.

L'atome d'oxygène de l'ibogaïne appartient donc au groupement méthoxylé de la molécule.

CHAPITRE V

Tabernanthine cristallisée.

I. Propriétés physiques. — **ASPECT.** — La tabernanthine cristallisée dans l'alcool forme de très fines aiguilles ou de petites lamelles brillantes [fig. 44] ('). Cette dernière forme correspond au produit le plus pur de P. F. 209°. Les cristaux de tabernanthine présentent un allongement favori suivant lequel se produit l'extinction entre nicols croisés. La forme de certaines sections cristallines, et leur examen en lumière convergente les montrant, dans la majorité des cas, normales à un axe optique, font présumer que ces cristaux appartiennent, comme l'ibogaïne, au système orthorhombique.

La tabernanthine est d'un beau blanc alors que l'ibogaïne, même purifiée, garde une légère teinte ambrée. Sa saveur est amère et elle produit une sensation d'anesthésie de la langue.

Point de fusion (instantané, bloc MAQUENNE) : 209-210°.

Solubilités : La tabernanthine est presque insoluble dans l'eau, peu soluble dans l'alcool froid, plus soluble à chaud. Sa solubilité croît avec le titre de l'alcool. Elle est plus faible que celle de l'ibogaïne dans les mêmes conditions. (C'est ainsi que par recristallisations successives dans l'alcool à 90° bouillant, on la débar-

1. Ces micro-photographies de cristaux ont été effectuées à l'Institut Pasteur dans le Laboratoire du professeur E. FOURNEAU, à qui nous renouvelons ici nos remerciements respectueux.

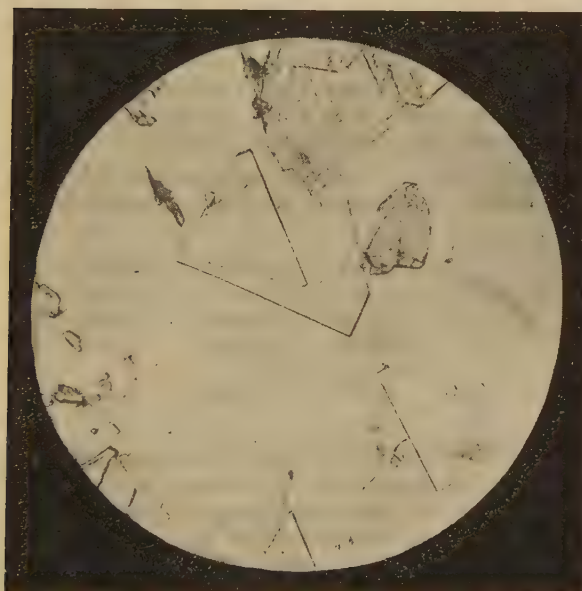
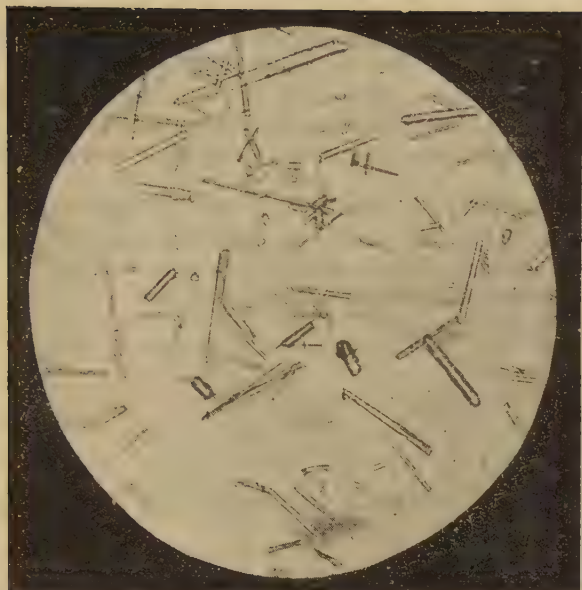


FIG. 44. — Microphotographies des deux formes de *tabernanthine*.

En haut : forme en aiguilles (P. F. 205-206°). [Grossissement, 100 diamètres.]

En bas : forme en lamelles (P. F. 209°) [Grossissement, 87 diamètres.]

rasse de l'ibogaïne qui l'accompagne et qui, plus soluble, reste dans les eaux mères.) Elle est facilement soluble dans l'éther, le benzène, le chloroforme, l'acétone. Ses solutions sont incolores et non fluorescentes. Les déterminations quantitatives des solubilités n'ont pu être effectuées en raison de la faible quantité dont nous disposions.

Pouvoir rotatoire : La solubilité de la tabernanthine dans l'alcool étant faible (de l'ordre de 0,04 %), son pouvoir rotatoire n'a pu être déterminé avec précision dans ce solvant.

Dans l'acétone, en solution à 0,50 %, on a :

$$\alpha = -0^{\circ}40; l = 2; c = 0,5$$

ce qui donne :

$$[\alpha]_D = -40^{\circ}.$$

Dans les mêmes conditions de solvant et de concentration on a, avec l'ibogaïne :

$$\alpha = -0^{\circ}35,$$

ce qui donne :

$$[\alpha]_D = -35^{\circ}.$$

Teneur en eau : La tabernanthine cristallisée ne renferme pas d'eau de cristallisation. Séchée dans le vide sur anhydride phosphorique, puis portée à l'étuve 100° à poids constant, elle ne perd que 0,05 % de son poids. Elle n'est pas hygroscopique et, remise à l'air, ne reprend pas sensiblement de poids.

Formule moléculaire : Les combustions ont été effectuées par semi-micro-méthode, le dosage de l'azote par micro KJELDAHL.

Résultats :

	C %	H %	N %	O % par différence
	—	—	—	—
Trouvé	{ 77,27 77,20	8,864 8,821	8,371 8,451	
Moyenne	77,23	8,842	8,41	5,518

Ces résultats diffèrent peu de ceux obtenus pour l'ibogaïne par les mêmes méthodes d'analyse. Cependant, la teneur en carbone et en hydrogène est un peu plus forte, la teneur en azote est un peu plus faible pour la tabernanthine que pour l'ibogaïne. Il ne semble donc pas que la tabernanthine soit un isomère de l'ibogaïne, mais plutôt un alcaloïde de constitution très voisine :

Note. — Un titrage alcalimétrique a été effectué sur 0 gr.,04 de tabernanthine. Celle-ci a été additionnée de 2 cm³ d'alcool à 95°, puis de 20 cm³

CALCULÉ POUR	C %	H %	N %	O % par différence
$C_{21}H_{28}N_2O$	77,77	8,64	8,64	4,95
$C_{21}H_{30}N_2O$	77,30	9,20	8,58	4,92

Spectre ultra-violet (voir fig. 43) : Le spectre de la tabernanthine, déjà décrit à propos de l'ibogaïne, présente deux maxima, à 2.700 Å et 3.000 Å et deux minima à 2.575 Å et 2.800 Å.

II. Propriétés chimiques. — *Réactions colorées* : La tabernanthine présente un certain nombre de réactions colorées dont certaines la différencient nettement de l'ibogaïne :

avec l'acide nitrique concentré, elle donne une coloration jaune orangé, identique à celle fournie par l'ibogaïne;

avec l'acide sulfurique concentré, elle ne donne aucune coloration à froid. En chauffant légèrement et en ajoutant quelques gouttes d'eau, on obtient une coloration rose violacé faible ;

avec le réactif de FROEHDE, elle donne une coloration violette immédiate, passant au vert bordé de jaune puis au vert intense ;

avec le réactif de MANDELIN, on obtient des stries violacées immédiates. La coloration passe rapidement au brun rouge et au brun ;

avec le réactif de WASICKY, on a une coloration verte en chauffant légèrement. Mais si on ajoute quelques gouttes d'eau on a une belle coloration rouge violacé stable (2) alors qu'avec l'ibogaïne, dans les mêmes conditions, la teinte passe au bleu vert et au bleu ;

la réaction de BRISSEMORET donne un anneau violet immédiat,

d'acide sulfurique N/50; après 15 m. l'excès d'acide a été titré par la soude N/50 en présence de rouge de méthyle.

Résultats : 1° SO_4H_2 N/50 absorbé = 6 cm³ 35 correspondant à 0 gr.,00622 SO_4H_2 . Pour 1 gr. de tabernanthine, on a donc : 0 gr.,00622 $\times$ 25 = 0 gr.,0155 SO_4H_2 . Poids moléculaire de la tabernanthine (en admettant que, comme l'ibogaïne, c'est un alcaloïde monobasique) :

$$\frac{1 \times 49}{0,0155} = 316.$$

2° SO_4H_2 N/50 absorbé = 6 cm³ 40 correspondant à 0 gr.,00627 SO_4H_2 . Pour 1 gr. de tabernanthine : 0 gr.,00627 $\times$ 25 = 0 gr.,0156 SO_4H_2 . Poids moléculaire :

$$\frac{1 \times 49}{0,0156} = 313.$$

Ce titrage confirmerait donc un poids moléculaire légèrement supérieur à celui de l'ibogaïne.

2. Rappelons que les alcaloïdes totaux retirés des graines d'Iboga donnent, avec le réactif de WASICKY, une coloration rouge violacé immédiate, sans addition d'eau, et qui n'est pas modifiée par hydratation.

la couche acétique se colore en violacé, la couche sulfurique restant incolore;

avec le réactif phospho-vanillique, elle donne une coloration d'un rouge légèrement violacé très intense;

par la réaction de HOPKINS à l'acide glyoxylique, on obtient un anneau rouge violacé.

Dérivé nitrosé : à une solution acétique de tabernanthine on ajoute goutte à goutte une solution aqueuse de nitrite de sodium, on obtient une coloration orangée.

SELS DE TABERNANTHINE. — 1° *Chlorhydrate* : 0 gr.,05 de tabernanthine ont été dissous à froid dans 2 cm³ d'eau distillée renfermant la quantité théorique d'acide chlorhydrique nécessaire pour saturer l'alcaloïde. La solution, abandonnée en lieu frais dans un cristalliseur couvert, a donné des cristaux prismatiques de chlorhydrate P. F. (instantané) 284-285°.

Ce sel présente, avec les réactifs de FROEHDE et de WASICKY, les mêmes réactions colorées que la base. Il est moins soluble dans l'eau que le chlorhydrate d'ibogaïne.

2° *Picrate* : 0 gr.,02 de tabernanthine ont été dissous dans quelques centimètres d'eau acidifiée par l'acide acétique. Par addition d'une solution aqueuse saturée d'acide pierique, on obtient un précipité jaune orangé de pierate. Abandonné plusieurs jours, il n'a pas cristallisé. Il fut recueilli, séché (P. F. 205-206°) et repris par l'alcool chaud. Par refroidissement, nous n'avons pas obtenu de cristaux.

CONSTITUTION CHIMIQUE. — 1° *Alcaloïde indolique* : Les réactions de coloration de la tabernanthine avec les réactifs glyoxyliques et avec le réactif phospho-vanillique de CHARONNAT font présumer que, comme l'ibogaïne, c'est une base indolique.

2° *Double liaison* : la tabernanthine présente les réactions d'un composé non saturé :

en solution acétique, elle décolore l'eau de brome ;

en solution dans l'acide chlorhydrique dilué, elle décolore rapidement la solution aqueuse de permanganate de potassium ;

en solution chloroformique, elle donne un précipité blanc persistant avec la solution chloroformique de trichlorure d'antimoine ; elle réduit à chaud le nitrate d'argent ammoniacal.

3° *Groupement méthoxylé* : Cette détermination a été effectuée par la méthode de F. VIEBÖCK et C. BRECHER, telle qu'elle est décrite par A. FRIEDRICH ⁽²⁾ : l'iodure de méthyle provenant des groupements méthoxyle est capté par une solution acétique de brome renfermant de l'acétate de sodium.

3. A. FRIEDRICH traduit par A. LACOURT. *La pratique de la Microanalyse organique quantitative*. Paris (Dunod, édit.), 1939, p. 270.

Le bromure d'iode est oxydé ultérieurement en acide iodique. Par addition d'iodure de potassium et d'acide sulfurique, 6 atomes d'iode sont libérés par groupement méthoxyle. L'iode est titré par la solution N/50 d'hyposulfite de sodium, en présence d'empois d'amidon. Un essai à blanc est effectué préalablement pour vérifier la pureté des réactifs.

Résultats :

1° Prise d'essai 0 gr.,0088 :

centimètres cubes d'hyposulfite N/50 pour la décoloration :
9,2 — 0,6 (chiffre donné par le témoin) = 8,6.

$$\text{OCH}_3 \text{ } \% = \frac{0,0001033 \cdot 8,6}{0,0088} \times 100 = 10,09 \text{ } \%$$

2° Prise d'essai 0 gr.,0080 :

centimètres cubes d'hyposulfite N/50 pour la décoloration :
8 — 0,6 = 7,4.

$$\text{OCH}_3 \text{ } \% = \frac{0,0001033 \cdot 7,4}{0,0080} \times 100 = 9,55 \text{ } \%$$

Ces résultats correspondent à la présence d'un groupement méthoxylé dans la molécule de tabernanthine. Comme pour l'ibogaïne, l'unique atome d'oxygène de la molécule appartient donc au groupement méthoxylé.

Voici, résumées dans un tableau, les principales caractéristiques de la tabernanthine comparées à celles de l'ibogaïne :

	IBOGAÏNE	TABERNANTHINE
<i>Aspect. Forme cristalline.</i> . . .	Aiguilles d'un blanc à peine ambré, système orthorhombique.	Très fines aiguilles blanches ou lamelles, système orthorhombique.
<i>Point de fusion.</i>	153°.	209°.
<i>Pouvoir rotatoire.</i>	$[\alpha]_D = -53^\circ$ alcool 95°. = -35° (acétone).	$[\alpha]_D = -40^\circ$ (acétone).
<i>Réactions colorées :</i>		
WASICKY	Vert devenant bleu vert par hydratation.	Vert devenant rouge violacé intense par hydratation.
BRISSEMORET	Anneau et couche acétique verts.	Anneau et couche acétique violets.
FROEHDE	Jaune tirant sur le vert, puis vert.	Violet fugace, puis vert-jaune et vert.
<i>Chlorhydrate.</i>	P. F. 290° (cristallisé anhydre).	P. F. 285° (cristallisé).
<i>Picrate.</i>	P. F. 208-209° (cristallisé).	P. F. 205-206° (amorphe).
<i>Formule moléculaire proposée.</i>	$\text{C}_{20}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}$.	$\text{C}_{21}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{O}$.

CHAPITRE VI

Dosages comparés des alcaloïdes totaux des racines d'Iboga par différentes méthodes.

Application aux préparations galéniques de la drogue.

Dans le but de mettre au point une technique de détermination rapide de la richesse en alcaloïdes de l'Iboga et de ses préparations, nous avons effectué, sur des poudres d'Iboga, des dosages comparatifs d'alcaloïdes par la méthode pondérale directe, par alcalimétrie et par précipitation à l'état de silicotungstate. Dans les deux dernières méthodes, les résultats furent exprimés en ibogaïne, alcaloïde cristallisé principal de la drogue. Nous avons donc préalablement :

dosé l'ibogaïne pure par volumétrie ;

déterminé les conditions optima de précipitation de cet alcaloïde à l'état de silicotungstate et le coefficient expérimental à utiliser pour les dosages.

Dosage volumétrique de l'ibogaïne. — 0 gr.,05 d'ibogaïne pure (P. F. 150-151°) sont dissous dans 3 cm³ d'alcool à 95° et additionnés de 20 cm³ d'acide sulfurique N/50. Après quinze minutes, on titre l'excès d'acide par la soude N/50.

En présence de rouge de méthyle (virage au jaune) on a :

SO₄H₂ fixé : 8 cm³ l.

1 cm³ SO₄H₂ N/50 = 0 gr.,0062 d'ibogaïne (C₂₀H₂₆N₂O = 310).

8 cm³ l = 0 gr.,0502 d'ibogaïne (1).

En présence d'iodéosine, on a :

SO₄H₂ fixé : 8 cm³ = 0 gr.,0496 d'ibogaïne.

1. Dans la limite des erreurs d'expérience, nous retrouvons donc bien les 0 gr.,05 d'ibogaïne mis en œuvre pour le dosage. C'est donc une vérification du poids moléculaire 310, correspondant à la formule C₂₀H₂₆N₂O que nous proposons.

Signalons que, dans sa thèse, M^{lle} SÉRO dose les alcaloïdes de l'Iboga par une méthode alcalimétrique. Elle exprime les résultats en ibogaïne et attribue à cet alcaloïde le poids moléculaire 405,2 calculé d'après la formule en C₂₆H₃₂N₂O₂ d'HALLER et HECKEL (et différent du poids moléculaire 313-320 obtenu par ces mêmes auteurs par méthode cryoscopique). M^{lle} SÉRO n'indique pas avoir vérifié expérimentalement son coefficient sur l'ibogaïne pure et l'applique arbitrairement aux poudres et aux préparations galéniques de la drogue.

Bien qu'elle renferme 2 atomes d'azote dans sa molécule, l'ibogaïne se comporte donc comme un alcaloïde monobasique, comme le laissait prévoir la formule de ses sels.

Nous avons employé le rouge de méthyle pour les dosages des alcaloïdes totaux.

Dosage de l'ibogaïne à l'état de silicotungstate. — Détermination des conditions optima de précipitation. — Les solutions des sels d'ibogaïne précipitent par l'acide silicotungstique; on a encore un louche sensible avec une solution de chlorhydrate d'ibogaïne à 1/20.000 dans l'eau distillée. En milieu acide, la sensibilité de la réaction est beaucoup plus grande, et l'on a encore un louche sensible pour une solution de chlorhydrate d'ibogaïne à 1/200.000 dans l'acide chlorhydrique à 2 % (en ClH).

Pour déterminer les conditions optima de précipitation de l'ibogaïne, nous avons opéré sur l'alcaloïde pur (P. F. 153°) en solution à 0 gr.,20 % dans l'acide chlorhydrique à des concentrations variables.

20 cm³ de la solution alcaloïdique sont additionnés de 5 cm³ de solution d'acide silicotungstique à 10 %. On chauffe jusqu'à début d'ébullition pour rassembler le précipité et on laisse reposer vingt-quatre heures. On décante le liquide surnageant et on lave le précipité, avec de l'acide chlorhydrique de même concentration que celui ayant servi à dissoudre l'ibogaïne (jusqu'à ce que les eaux de lavage ne donnent plus de louche sensible avec une solution de chlorhydrate d'ibogaïne). Le précipité, recueilli sur un filtre sans cendres, est séché et calciné. On pèse le résidu. Soit A, le poids d'ibogaïne contenu dans la prise d'essai, p, le poids du résidu de calcination correspondant, le coefficient expérimental c permettant de calculer le poids d'alcaloïde en fonction du poids du résidu de calcination est $c = \frac{A}{p}$.

Voici les résultats obtenus avec des solutions d'acide chlorhydrique à quatre concentrations différentes :

POIDS DE BASE A —	POIDS DU RÉSIDU de calcination p —	COEFFICIENT c —
1° Acide chlorhydrique à 0,50 % (en ClH) :		
0 gr.,0401	0 gr.,0951	0 gr.,4216
0 gr.,0401	0 gr.,0950	0 gr.,4221
		} 0,4219
2° Acide chlorhydrique à 4 % (en ClH) :		
0 gr.,0401	0 gr.,0972	0 gr.,4125
0 gr.,0401	0 gr.,0973	0 gr.,4121
		} 0,4123

3°. Acide chlorhydrique à 2 % (en ClH) :

0 gr.,0401	0 gr.,1013	0 gr.,3958	} 0,3956
0 gr.,0401	0 gr.,1014	0 gr.,3954	

4° Acide chlorhydrique à 3 % (en ClH) :

0 gr.,0401	0 gr.,1017	0 gr.,3942	} 0,3942
0 gr.,0401	0 gr.,1017	0 gr.,3942	

Le coefficient varie donc suivant la concentration en acide, et on voit que le silicotungstate d'ibogaïne est plus soluble en milieu acide faible qu'en milieu acide concentré.

Cette propriété a du reste été vérifiée comme suit : Les eaux mères et les premières eaux de lavage du précipité de silicotungstate furent recueillies. 50 cm³ de ces liqueurs furent alcalinisés par l'ammoniaque, puis épuisés par l'éther dans une ampoule à décantation (2 fois 25 cm³). L'éther fut séparé, séché sur sulfate de sodium anhydre et évaporé dans un cristalliseur taré. Le résidu obtenu a été de 0 gr.,0034 pour les eaux mères de précipitation en milieu ClH à 0,50 % et de 0 gr.,001 pour les eaux mères de précipitation en milieu ClH à 2 %. Il y aurait donc lieu d'employer des solutions concentrées en acide chlorhydrique pour le dosage à l'état de silicotungstate si l'ibogaïne n'était très peu soluble dans ces conditions. En employant une solution à 3 % en ClH, l'ibogaïne se dissout très difficilement. C'est pourquoi, au cours des dosages d'alcaloïdes effectués sur des préparations d'Iboga, c'est l'acide chlorhydrique à 2 % que nous avons employé ; nous avons, par conséquent, appliqué le coefficient expérimental obtenu précédemment : 0,3956.

Le coefficient théorique calculé en admettant pour le silicotungstate d'ibogaïne la formule générale de Gabriel BERTRAND :



est 0,4360 (poids moléculaire de l'ibogaïne $\text{C}_{20}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O} = 310$).

Si l'on admet la formule d'ECALLE donnée pour l'aconitine, la lobéline (2)



le coefficient théorique est 0,3815.

Le coefficient expérimental que nous avons déterminé se rapproche donc davantage du coefficient calculé suivant la formule d'ECALLE. Il lui est un peu supérieur, en raison de la légère solu-

2. M. MASCRÉ. Sur le dosage des alcaloïdes de la lobélie. *Bull. Sc. pharmacol.*, 1930, **37**, p. 209-219.

bilité du silicotungstate d'ibogaïne. Il y a là un fait dont aucune explication satisfaisante n'a été donnée jusqu'ici. Il ne nous appartient pas de le discuter. Nous nous bornons à le constater, et nous utiliserons, dans nos déterminations, le coefficient expérimental 0,3956.

APPLICATION AUX POUDRES D'IBOGA. — Les dosages ont été effectués sur des poudres d'écorces de racines passées au tamis n° 60 et très homogènes, conservées en flacons émeri. Les prises d'essai ont été de 3 gr. (poudre brute).

Détermination de la quantité de solvant minimum, nécessaire et suffisante pour l'extraction des alcaloïdes.

On prépare une série de dosages : 3 gr. de poudre d'écorces sont introduits dans un flacon de verre à bouchon émeri, humectés avec 3 cm³ d'ammoniaque au 1/2 et additionnés d'éther en quantité croissante : 90, 120, 150, 180 gr., etc. On laisse en contact vingt-quatre heures en agitant fréquemment. On filtre et on recueille les 2/3 en poids de la quantité d'éther (correspondant à 2 gr. de poudre). On les concentre au bain-marie sous pression réduite à 60 cm³. On complète à 80 cm³ et on épuise les solutions éthérées par l'acide chlorhydrique à 2 % (en ClH) : 10 + 5 + 5 + 5 + 5 cm³ (les derniers 5 cm³ ne donnent qu'un louche à peine sensible par le réactif de BERTRAND). Sur les solutions chlorhydriques privées d'éther par chauffage au bain-marie, on effectue un dosage à l'état de silicotungstate suivant la technique indiquée à propos de l'ibogaïne pure. On multiplie par 0,3956 le poids de SiO₂ TuO₃ trouvé pour exprimer en ibogaïne et par 50 pour rapporter à 100 gr. de poudre.

Résultats :

QUANTITÉS D'ÉTHER en grammes pour 3 gr. de poudre	ALCALOÏDES POUR CENT	
	Poudre n° 1	Poudre n° 2
90	3,19	5,47
120	3,28	5,62
150	3,34	5,70
180	3,53	5,75
210	3,70	5,90
240	»	5,97
300	3,75	5,95

Nous avons donc adopté la quantité de 240 gr. de solvant pour 3 gr. de poudre.

Des dosages comparatifs ont alors été effectués en faisant varier :
le solvant :

éther,
mélange 4 parties éther, 1 partie chloroforme,
mélange éther-chloroforme à parties égales.

Nous avons aussi fait varier *l'alcali déplaçant les alcaloïdes* : pour 3 gr. de poudre, il a été employé :

3 cm³ d'ammoniaque au 1/2,
ou 6 cm³ de carbonate de sodium à 25 %,
ou 1 cm³ 5 de lessive de soude au 1/2.

Dosages pondéraux : 3 gr. de poudre sont introduits dans un flacon émeri et humectés avec l'alcali employé. On ajoute 240 gr. de solvant et on laisse en contact vingt-quatre heures en agitant fréquemment. On filtre et on recueille 160 gr. de filtrat correspondant à 2 gr. de poudre. Les solutions éthérées ou éthéro-chloroformiques sont redistillées sous pression réduite, jusqu'à réduction à 20 cm³, versées dans une ampoule à décantation et complétées à 80 cm³ avec de l'éther. (On a ainsi des solutions éthéro-chloroformiques moins denses que l'eau et s'épuisant bien par l'acide chlorhydrique dilué. Des mélanges plus riches en chloroforme s'épuisent moins rapidement, en raison de la solubilité des chlorhydrates d'alcaloïdes dans ce solvant.) Les solutions chlorhydriques réunies sont placées dans une deuxième ampoule à décantation avec 20 cm³ du solvant employé pour l'extraction. On alcalinise en présence de tournesol avec la même base que l'on a utilisée pour le déplacement des alcaloïdes de la poudre, on renouvelle cet épuisement avec 1 fois 20 cm³ et 3 fois 10 cm³ de solvant. Les solutions éthérées ou éthéro-chloroformiques sont filtrées sur sulfate de sodium anhydre et évaporées dans un cristalliseur taré. On sèche dans le vide phosphorique à poids constant.

Dosages volumétriques : Ils sont effectués sur les résidus alcaloïdiques ainsi obtenus et pesés. On les redissout dans 5 cm³ d'alcool à 90° employés en petites portions. La solution brune obtenue est additionnée de 20 cm³ d'acide sulfurique N/50. Après quinze minutes on titre l'excès d'acide par la soude N/50, en présence de rouge de méthyle, jusqu'à virage au jaune. Ce virage est d'ailleurs peu net, en raison de la coloration jaune brun des alcaloïdes. On multiplie par 0,0062 pour exprimer en ibogaïne, puis par 50 pour rapporter à 100 gr. de plante.

Dosages par précipitation à l'état de silicotungstate : Ils ont été effectués suivant la méthode précédemment décrite.

Résultats : Ils sont consignés dans le tableau ci-contre, chaque chiffre correspondant à la moyenne de deux dosages.

Nous avons opéré dans des conditions aussi identiques que possible : récipients de mêmes dimensions, concentration à des volumes égaux. On remarque :

1° Que l'emploi du chloroforme n'est pas nécessaire pour l'extraction des alcaloïdes. L'éther seul donne des résultats aussi élevés et présente l'avantage d'être concentré à basse température, ce qui évite l'altération des alcaloïdes.

2° L'ammoniaque donne des résultats nettement plus forts que le carbonate de sodium ou la soude. Avec la poudre n° 1, c'est le carbonate de sodium; avec la poudre n° 2, c'est la soude qui ont donné les résultats les plus faibles.

3° Les dosages par la méthode pondérale directe et par précipitation à l'état de silicotungstate donnent des chiffres voisins, mais constamment plus faibles pour le silicotungstate.

4° Le titrage volumétrique des alcaloïdes totaux donne des chiffres très inférieurs à ceux que l'on obtient par la pesée directe. Les différences constatées dépassent de beaucoup les écarts pouvant provenir de l'incertitude du virage. Le coefficient employé, qui correspond à l'ibogaïne pure, n'est donc pas applicable aux alcaloïdes totaux des racines d'Iboga. Nous avons vu en effet que l'ibogaïne cristallisée ne représente qu'une fraction des alcaloïdes totaux (nous en avons retiré environ 10 % pour les échantillons sur lesquels les dosages ont été pratiqués).

SOLVANT	TENEUR en alcaloïdes totaux Poudre n° 1			TENEUR en alcaloïdes totaux Poudre n° 2		
	Dosage silicotungstate	Dosage pondéral	Dosage volumétrique	Dosage silicotungstate	Dosage pondéral	Dosage volumétrique
<i>Ether seul :</i>						
NH ₃ au 1/2	3,68	3,72	2,65	5,97	6,24	3,82
CO ₃ Na ₂ à 25 %	3,08	3,17	2,32	5,09	5,58	3,38
OHNa au 1/2	3,23	3,47	2,68	4,57	4,90	3,62
<i>Ether 4 p.-CHCl₃ 1 p. :</i>						
NH ₃ au 1/2	3,75	3,79	2,66	5,90	6,17	3,81
CO ₃ Na ₂ à 25 %	3,12	3,19	2,24	5,05	5,15	3,06
OHNa au 1/2	3,31	3,53	2,47	4,54	4,96	3,56
<i>Ether-CHCl₃ à P. E. :</i>						
NH ₃ au 1/2	3,70	3,68	2,54	5,84	6	4,04
CO ₃ Na ₂ à 25 %	2,90	3,14	2,10	5,10	5,40	3,62
OHNa au 1/2	3,28	3,47	2,65	5,24	5,54	3,93
Coefficient pour silicotungstate : 0,3956. Coefficient pour dosage volumétrique : en ibogaïne : 1 cm ³ SO ₄ H ₂ N/50 = 0,0062 ibogaïne base.						

En conclusion : nous adoptons pour le dosage des alcaloïdes totaux des poudres d'Iboga, la méthode suivante utilisant leur précipitation à l'état de silicotungstate, de préférence à la méthode pondérale directe.

Dosage des poudres d'écorces d'Iboga : Pulvériser 50 gr. d'écorces et passer au tamis 60. D'une part, déterminer la teneur en eau de la poudre obtenue; d'autre part, peser avec précision 3 gr. de poudre, les introduire dans un flacon émeri, les humecter avec 2 cm³,5 d'ammoniaque, ajouter 240 gr. d'éther, laisser en contact vingt-quatre heures en agitant fréquemment. Filtrer et recueillir 160 gr. de filtrat correspondant à 2 gr. de poudre; les concentrer à 60 cm³. Introduire dans une ampoule à décantation, en rinçant le flacon à deux reprises avec 10 cm³ d'éther à chaque fois. Epuiser la liqueur éthérée par de l'acide chlorhydrique à 2 % (ClH) = 10 + 5 + 5 + 5 + 5 cm³, etc. (Vérifier que les derniers centimètres cubes ne donnent plus qu'un louche à peine sensible par le réactif de BERTRAND.)

Priver d'éther par chauffage au bain-marie les solutions chlorhydriques; ajouter 5 cm³ d'acide silicotungstique à 5 %; chauffer jusqu'à début d'ébullition et laisser reposer vingt-quatre heures. Décantier le liquide surnageant; laver le précipité avec de l'acide chlorhydrique à 2 % (jusqu'à ce que les eaux de lavage ne donnent plus de louche sensible avec la solution de chlorhydrate d'ibogaïne); l'entraîner sur un filtre sans cendres, le sécher et le calciner; soit *p* le poids de résidu de calcination, le multiplier par 0,3956 pour exprimer en ibogaïne puis par 50 pour rapporter à 100 gr. de poudre.

Déterminer la teneur en eau et rapporter à 100 gr. de poudre sèche.

Faire un deuxième dosage semblable et prendre la moyenne.

Application aux préparations galéniques d'Iboga : Avec une poudre d'écorces de racines d'Iboga (tamis n° 60), dosée par la méthode précédente et titrant 5,10 % d'alcaloïdes totaux, nous avons préparé :

1° Une teinture au 1/10 par lixiviation avec l'alcool à 70°.

2° Un extrait par lixiviation avec 10 parties d'alcool à 60°, les liqueurs alcooliques furent concentrées sous pression normale à consistance d'extrait sec (°) — 1 gr. d'extrait obtenu correspondait à 7 gr.,70 de plante.

3° Un extrait par lixiviation avec 10 parties d'alcool à 70°, les

3. Les circonstances actuelles ne nous ont pas permis de pousser aussi loin que nous l'aurions voulu cette partie de notre travail; ainsi il aurait été intéressant de voir si les rendements en alcaloïdes étaient diminués par la filtration des liqueurs après distillation de l'alcool, et si au contraire ils étaient améliorés par la concentration sous pression réduite.

M^{lle} SÉRO, dans sa thèse, signale avoir obtenu des rendements en alcaloïdes bien supérieurs pour les extraits concentrés dans le vide. Nous regrettons qu'elle ne fournisse pas davantage de détails quant à leur préparation, degré alcoolique, filtration, etc.

liqueurs alcooliques furent concentrées sous pression normale à consistance d'extrait sec ⁽³⁾ — 1 gr. de l'extrait obtenu correspondait à 7 gr.,15 de plante.

DOSAGE DES ALCALOÏDES. — 1° *Teinture* : 30 gr. de teinture furent évaporés à basse température. Le résidu fut mélangé avec du sable sec et le tout fut introduit dans un flacon émeri, humecté avec 3 cm³ d'ammoniaque au 1/2 et additionné de 300 gr. d'éther.

Après vingt-quatre heures, 200 gr. de solution éthérée (correspondant à 20 gr. de teinture) furent recueillis et le dosage fut continué suivant la technique précédemment décrite.

Résultat : 0 gr.,095 d'alcaloïdes dans 20 gr. de teinture, soit 0 gr.,475 pour 100 gr. de teinture qui renferme donc 93 % des alcaloïdes des écorces.

2° *Extrait sec, alcool à 60°* : 0 gr.,30 d'extrait sec furent mêlés à du sable, introduits dans un flacon émeri et traités comme précédemment.

Résultat : 0 gr.,0645 d'alcaloïdes dans 0 gr.,20 d'extrait, soit 32,25 % d'alcaloïdes dans l'extrait. Comme 100 gr. d'extrait correspondent à 770 gr. d'écorces contenant 39 gr.,27 d'alcaloïdes, l'extrait renferme 82 % des alcaloïdes des écorces.

3° *Extrait sec, alcool à 70°* : dosé par la même méthode.

Résultat : 0 gr.,066 d'alcaloïdes pour 0 gr.,20 d'extrait, soit 33 gr.,30 % d'alcaloïdes dans l'extrait. Comme 100 gr. d'extrait correspondent à 715 gr. d'écorces contenant 36 gr.,46 d'alcaloïdes totaux, l'extrait renferme 91 % des alcaloïdes des écorces. Il est donc plus riche que l'extrait préparé avec l'alcool à 60°.

D'autre part, 2 extraits commerciaux de racines d'Iboga ont été dosés par la même méthode.

Résultats :

Extrait n° 1 correspondant à 10 fois son poids de racines. Alcaloïdes : 15,50 %.

Extrait n° 2 correspondant à 22 fois son poids de racines. Alcaloïdes : 20,80 %.

TROISIÈME PARTIE

ÉTUDE PHARMACODYNAMIQUE

CHAPITRE PREMIER

Emplois indigènes de l'Iboga.

Comme pour beaucoup d'autres drogues d'origine exotique, les premières notions qu'on ait eues sur l'action physiologique de l'Iboga sont dues à l'observation des usages qu'en faisaient les indigènes. Souvent, et c'est particulièrement le cas pour l'Iboga, les travaux physiologiques de nos contemporains n'ont fait que confirmer l'activité que des peuplades, parfois très primitives, reconnaissaient à ces drogues.

C'est ainsi que GRIFFON DU BELLAY, dès 1864, notait, sur l'étiquette accompagnant l'échantillon d'herbier dont nous avons reproduit la figure dans notre partie botanique, la mention : Aphrodisiaque-hypnofuge. De plus, AUBRY-LECOMTE ⁽¹⁾ ajoutait à propos de cet échantillon : Parmi les plantes rares et nouvelles rapportées par le D^r GRIFFON DU BELLAY, la famille des Apocynacées contient « un poison nommé Iboga qui n'est toxique qu'à hautes doses et à l'état frais ⁽²⁾. Pris en petites quantités, il est aphrodisiaque et stimulant du système nerveux. Les guerriers et les chasseurs en font grand usage pour se tenir éveillés dans les affûts de la nuit ; le principe actif réside dans la racine qu'on mâche comme la coca ».

Il est probable que l'Iboga est connu très anciennement des indigènes de l'Afrique équatoriale. Nous n'en voulons pour preuve

1. AUBRY-LECOMTE. *Arch. de Méd. Navale*, 1864, **2**, p. 264-265. Catalogue des produits des colonies françaises, Exposition de Paris, 1867, p. 208.

2. Nous soulignons que GRIFFON DU BELLAY admet la plus grande toxicité du produit frais, tandis que M. LOUBET note que, pour les indigènes, la racine conserve son activité seulement deux ou trois ans.

que le grand nombre de cérémonies fétichistes et de pratiques de sorcellerie où cette racine tient une place importante. D'après M. LOUBET, ingénieur d'agronomie coloniale à Pointe-Noire (Moyen Congo), il y a une danse fétichiste qui s'appelle Iboga, au cours de laquelle il est fait une grande consommation de racines. Si la consommation est exagérée, on arrive à un état voisin de l'ivresse.

L'Iboga tient également une place importante au cours des cérémonies fétichistes, à tel point qu'on ne dit pas qu'un indigène a été initié au fétiche, mais qu'il « a mangé l'Iboga ».

De grandes consommations de racines sont faites les jours de tam-tam. Il est probable que, dans ce cas, l'ingestion d'Iboga ne relève pas seulement de pratiques religieuses, mais correspond, pour les indigènes, à l'impérieuse nécessité de soutenir leurs forces pendant les interminables danses qui illustrent ces jours de réjouissance.

Enfin, chez certaines peuplades du Gabon, on attribue à l'Iboga le pouvoir de chasser les mauvais esprits. Mais il s'en faut de beaucoup que les usages de la drogue soient limités à la simple sorcellerie.

Les chasseurs l'utilisent fréquemment, non seulement comme l'a noté GRIFFON DU BELLAY, pour se tenir éveillés, mais aussi mélangé avec le « loliki » (*Periploca nigrescens* Afz.) ou le *Strophanthus*, pour empoisonner leurs flèches.

Les Européens qui ont beaucoup voyagé en Afrique reconnaissent aux indigènes gabonais d'exceptionnelles qualités de payeurs. Ils doivent, croyons-nous, en grande partie leur endurance à l'usage constant qu'ils font de l'Iboga. M. F. BONNET nous racontait qu'il avait remonté l'Ogoué pendant un jour et demi en pirogue et que durant tout ce temps ses payeurs avaient mâché l'Iboga et n'avaient mangé qu'une fois un peu de manioc.

L'Iboga est, en effet, tonique et hypnofuge ; il supprime la sensation de fatigue, empêche jusqu'à un certain point la sensation de soif par l'anesthésie qu'il communique à la bouche et à la langue, et permet de parcourir de longues distances sans absorber de nourriture. Aussi les indigènes, outre les usages que nous venons de rapporter, l'emploient-ils continuellement. Un voyageur nous signalait qu'au Congo belge on en vend sur les marchés indigènes sous forme de petits paquets de racines ; mais plus habituellement cependant, ce sont les écorces qui sont employées. Elles offrent l'avantage de rassembler, sous un petit volume, un grand pouvoir tonique. Les porteurs, les indigènes en déplacement, emportent, roulées dans un coin de leur pagne, ces écorces et une poignée de manioc ; grâce à ces provisions, ils sont capables de couvrir d'in vraisemblables distances sans la moindre fatigue apparente.

Comme de très nombreuses drogues coloniales, l'Iboga est très

employé comme aphrodisiaque, mais il semble qu'on lui reconnaisse, en Afrique équatoriale, des vertus particulières. Plus avantageux que l'yohimbine qui favorise l'érection par vaso-dilatation, l'Iboga, au dire des indigènes, augmenterait également la libido. De plus, si nous en croyons des notes lues en marge de certains échantillons d'herbier, les habitants du Congo belge n'ont pas été sans remarquer les propriétés anesthésiques locales de l'Iboga puisqu'ils l'emploient, sous forme d'emplâtre de feuilles légèrement chauffées, contre les maux de dents.

Enfin, notons en passant que, comme d'innombrables drogues africaines, mais sans grand fondement semble-t-il, l'Iboga est employé pour chasser les poux.

UTILISATIONS THÉRAPEUTIQUES.

Sur les indications de A. LANDRIN, le professeur HUCHARD (*) employa le premier, en 1905, le chlorhydrate d'ibogaïne cristallisé à la dose de 10 à 30 milligr. par jour, en particulier dans le traitement de la grippe, dans la convalescence des maladies infectieuses, dans la neurasthénie. Il en obtint de bons résultats dans ces diverses affections (diminution de l'asthénie nerveuse, augmentation de l'appétit, accroissement des forces, amélioration de la nutrition générale). Chez les cardiaques asthéniques ou atteints de dilatation atonique du cœur, il constata également une amélioration des troubles fonctionnels.

D'autres médecins et en particulier de CLOMESNIL (4) emploient le chlorhydrate d'ibogaïne avec de bons résultats dans les mêmes affections. D'après KUBORN (5), il aurait une action dans la maladie du sommeil.

Rapportant des expériences faites par SCRINI, chef de clinique d'ophtalmologie à l'Hôtel-Dieu, A. LANDRIN (6) conclut qu'en raison de l'action fortement irritante de l'ibogaïne sur la conjonctive, on n'a que peu employé cet alcaloïde chez l'homme pour provoquer l'anesthésie cornéenne ; « l'instillation », ajoute-t-il, « est du reste un peu douloureuse et on a une sensation caustique pénible, qui persiste une ou deux minutes ».

D'après l'étude de M. WURMAN (6) sur le *Tabernanthe Mannii*

3. H. HUCHARD, ex G. POUCHET et J. CHEVALIER. Note sur l'action pharmacodynamique de l'ibogaïne. *Bull. général de Thérapeutique*, 1905, **149**, p. 215.

4. CLOMESNIL, ex A. LANDRIN. De l'Iboga et de l'ibogaïne. *Thèse Doct. Méd. Paris*, 1905.

5. KUBORN. Courte note à propos de la maladie du sommeil. *Centralbl. für Bakteriologie*, 1902, **31**, R., p. 562-563.

6. M. WURMAN. Contribution à l'étude expérimentale et thérapeutique d'un extrait de *Tabernanthe Mannii* d'origine gabonaise. *Thèse Doct. Méd. Paris*, 1939.

(très voisin, comme nous l'avons vu, du *Tabernanthe Iboga*) l'extrait de cette plante excite faiblement le métabolisme, est légèrement hypotenseur et stimulerait surtout l'hématopoïèse, comme l'indiquent les numérations globulaires et les dosages d'hémoglobine effectués par l'auteur. Enfin, il a une action très nette sur les névrites rétrobulbaires, d'origine éthylique et tabagique. Cette dernière action a été également constatée par A. DUBOIS-POULSEN ⁽¹⁾ dans des cas où la strychnine a échoué. Cet auteur estime que l'extrait de *Tabernanthe Mannii* agirait comme tonique et antitoxique. Le chlorhydrate d'ibogaïne peut se prescrire comme l'indique A. LANDRIN aux doses *per os* de 0 gr.,01 à 0 gr.,03 par jour.

Enfin, on a proposé récemment l'infusion de feuilles de *Tabernanthe Iboga* comme succédané du café ⁽²⁾.

CHAPITRE II

Travaux antérieurs.

C'est PHISALIX ⁽³⁾ qui a fait la première étude d'ordre physiologique sur l'ibogaïne.

D'après lui, l'action primordiale de l'ibogaïne est celle qu'elle exerce sur le système nerveux central et qu'on peut observer facilement sur le chien qui réagit à cet alcaloïde par une ivresse rappelant celle produite par l'alcool. PHISALIX a décrit si complètement cette action qu'il convient de reproduire ce qu'il en a dit : « A la dose de 0 milligr.,75 par kilogramme, l'excitation cérébrale se traduit par une gaité plus grande, l'animal répond avec plus d'empressement aux caresses ; il flaire, il s'agite, la respiration s'accélère, le pouls devient plus rapide, la température s'élève. Si on inocule une dose deux fois plus forte, 1 milligr.,3 par kilogramme, l'excitation cérébrale est encore plus grande, mais elle est accompagnée d'hallucinations, de frayeurs subites, de tremblements et d'incoordination des mouvements musculaires ; l'animal a les yeux hagards, il tourne la tête à droite et à gauche, il hésite à avancer comme s'il y avait obnubilation de la vue ; enfin il se décide à fuir, mais il chancelle et bientôt s'arrête, affaissé sur le ventre,

7. A. DUBOIS-POULSEN. Action antitoxique de l'extrait sec de *Tabernanthe Mannii* dans les névrites rétrobulbaires. *Soc. d'Ophtalmologie de Paris*, 20 Avril 1940.

8. A. GUILLAUMIN. Le Café et ses succédanés. *Revue scientifique*, 1941, 79, p. 586-588.

1. M. C. PHISALIX. Action physiologique de l'ibogaïne. *C. R. Soc. Biol.*, 1901, 53, p. 1077-1081.

puis il recommence à plusieurs reprises. Parfois, après avoir fait quelques pas, il recule brusquement, comme effrayé par un fantôme imaginaire, et pousse des cris d'effroi ; c'est une sorte d'ivresse hallucinatoire exagérée par le bruit. La pupille très dilatée est insensible à la lumière, la tête est agitée de petites secousses cloniques, qui se font aussi sentir sur le corps ; ces petites oscillations régulières et fréquentes ressemblent à des mouvements choréiques. Malgré ces troubles, l'animal a conservé toute sa connaissance ; quand on l'approche et qu'on l'appelle, il remue la queue et semble rassuré par les caresses. »

Chez le lapin et surtout chez le cobaye, il y a aussi des crises d'agitation, mais l'incoordination des mouvements, la parésie et la paralysie apparaissent bientôt. Si la dose est forte, la mort survient par paralysie respiratoire, la sensibilité restant normale jusqu'à la mort.

Chez la grenouille, il y a paralysie progressive et diminution graduelle de l'activité réflexe, mais l'excitabilité des nerfs et des muscles persiste.

L'ibogaïne produit de l'hyperthermie qui est surtout manifeste chez le chien où elle s'accompagne de polypnée thermique. Chez le lapin, la hausse de température est nette aussi, mais chez le cobaye il y a chute de la température, sauf aux doses très faibles qui provoquent une élévation de la température.

L'ibogaïne élève la pression artérielle du chien dont le pouls devient à la fois plus rapide et plus fort, et dont les mouvements respiratoires se font aussi plus fréquents et plus amples.

L'ibogaïne augmente la diurèse par accroissement de l'activité circulatoire et de la pression sanguine, mais aussi probablement par excitation des cellules du rein. Elle accroît aussi la sécrétion salivaire.

L'ibogaïne, chez la grenouille et chez le cobaye, est beaucoup moins toxique quand on l'administre par la bouche que quand on l'injecte sous la peau. Chez le lapin, l'administration dans les veines se montre beaucoup plus active que l'injection sous la peau. Chez le chien, une dose de 12 à 15 milligr. par kilogramme peut sans danger être injectée dans les veines.

Presque aussitôt après la publication de ce travail de PHISALIX, parut une note préliminaire de M. LAMBERT (2) qui fut suivie peu après d'un mémoire important consacré par ce physiologiste à l'étude pharmacodynamique de l'ibogaïne (3).

Cet alcaloïde arrête les mouvements des infusoires.

2. M. LAMBERT. Sur l'action physiologique de l'iboga. *C. R. Soc. Biol.*, 1901, 53, p. 1096-1097.

3. M. LAMBERT. Sur les propriétés physiologiques de l'ibogine. *Arch. int. Pharmacodynamie et Thérapie*, 1902, 10, p. 101-120.

Action sur la grenouille. — Si l'on injecte à une grenouille une dose moyenne (5-10 milligr.) d'ibogaïne, ou si on lui administre pendant quelques jours une injection d'une même dose faible (moins de 5 milligr.) de cet alcaloïde, on observe de la parésie puis de la paralysie, l'abolition progressive de l'activité réflexe, un ralentissement des mouvements respiratoires et des contractions cardiaques. Des doses supérieures à 15 milligr. sont mortelles d'ordinaire et provoquent un énorme ralentissement du cœur qui, finalement, s'arrête en systole.

L'ibogaïne injectée ne modifie pas l'excitabilité musculaire mais, si on l'applique localement sur le muscle, on obtient un raccourcissement progressif de celui-ci qui, finalement, devient inexécutable.

L'excitabilité des nerfs moteurs, encore intégrale alors que la grenouille est déjà complètement paralysée, s'abolit cependant quand cette paralysie s'est installée depuis assez longtemps. Baignés dans une solution d'ibogaïne, les nerfs perdent rapidement leur excitabilité et leur conductibilité.

La restauration des nerfs fatigués n'est pas modifiée par l'injection d'ibogaïne.

Chez la grenouille, l'excitabilité réflexe est supprimée presque aussitôt après l'abolition des mouvements volontaires, et cela alors que l'excitabilité des nerfs moteurs et des muscles est encore intacte.

Sur le cœur, l'injection d'ibogaïne produit une phase d'arythmie suivie de ralentissement puis de dissociation auriculo-ventriculaire. L'instillation d'ibogaïne sur le cœur produit un ralentissement progressif se compliquant bientôt de dissociation auriculo-ventriculaire. L'atropine n'influence pas ce ralentissement.

L'ibogaïne provoque le ralentissement de la respiration s'accompagnant souvent du phénomène de la respiration périodique.

L'ibogaïne ne modifie pas le calibre des vaisseaux ; instillée sur l'œil, elle est sans action sur le diamètre de la pupille.

Action sur les animaux à sang chaud. — La toxicité est plus élevée chez le cobaye, le lapin et le chien que chez la grenouille. La dose mortelle est approximativement de 75 milligr. par kilogramme de cobaye en injection sous-cutanée ; la mort se produit par paralysie respiratoire et survient après une phase convulsive suivie d'une phase de paralysie et d'insensibilité.

Chez le lapin, l'injection de 80 milligr. provoque des troubles de l'équilibre puis la disparition de la motilité et de la sensibilité qui, toutefois, persistent au niveau de la tête.

Chez le chien, les doses inférieures à 20 milligr. par kilogramme ne provoquent que du frissonnement et des troubles cérébraux : l'animal ne reconnaît plus son maître et aboie de façon particulière. A dose plus forte, les frissons sont suivis de convulsions puis

de paralysie. Il y a accélération de la respiration et des contractions cardiaques, dilatation pupillaire et hyperthermie rectale. L'injection d'ibogaïne paraît douloureuse, mais provoque bientôt l'anesthésie locale. Instillée sur l'œil, l'ibogaïne abolit sa sensibilité non seulement chez l'animal mais aussi chez l'homme.

Action sur le cœur et la respiration. — A dose faible, l'ibogaïne ralentit le cœur du chien curarisé sans qu'il s'ensuive une diminution de la pression.

A dose forte, il y a diminution de la pression artérielle, probablement par réduction de la force des contractions du cœur. Cette réduction est due à une action directe du poison sur le cœur, puisqu'elle n'est pas supprimée par la section des nerfs pneumogastriques qui conservent d'ailleurs leur excitabilité.

D'après LAMBERT, tous ces phénomènes ne permettent pas d'expliquer l'usage que les indigènes font de l'Iboga qu'ils considèrent comme un succédané de la coca ou de la cola. On peut seulement penser, qu'à dose forte, l'ibogaïne excite le système nerveux mais moins fortement que la cocaïne, alors qu'elle en possède l'action anesthésique.

Après ce mémoire de M. LAMBERT, un travail également important du professeur Gabriel POUCHET et de son collaborateur le Dr J. CHEVALIER (*) fut publié dans le *Bulletin général de Thérapeutique*.

Chez le cobaye, par voie intrapéritonéale, la dose mortelle est de 90 à 100 milligr. par kilogramme; chez le chien, par la voie intraveineuse, elle est de 45 à 50 milligr. par kilogramme. Les phénomènes toxiques constatés chez ces animaux « consistent surtout en une excitation violente, symptômes d'ivresse, hallucinations, incoordination motrice, tremblements, puis arrivent de la paraplégie, de la paralysie motrice et, simultanément, une anesthésie plus ou moins complète. En même temps, on note des convulsions tétaniformes qui commencent à la fin de la première période de l'intoxication et persistent jusqu'à la mort de l'animal ». La mort survient par paralysie respiratoire suivie de l'arrêt du cœur en diastole.

L'ibogaïne provoque, après une phase d'hyperesthésie, une anesthésie qui est beaucoup moins forte que celle de la cocaïne.

Sur la grenouille, l'ibogaïne produit du ralentissement du rythme cardiaque avec une très forte augmentation de l'énergie du cœur. Aux doses fortes apparaissent des phénomènes d'irrégularité cardiaque. A dose plus forte encore, il y a diminution simultanée et progressive de l'énergie et de la fréquence des contractions cardiaques.

4. G. POUCHET et J. CHEVALIER. Note sur l'action pharmacodynamique de l'ibogaïne. *Bull. gén. de Thérapeutique*, 1905, **149**, p. 211-215.

Sur le chien, le rythme cardiaque, d'abord très passagèrement accéléré, se ralentit en même temps que l'énergie cardiaque augmente. On observe de l'hypotension pendant la phase d'accélération. Aux doses moyennes, on observe à la fois une légère hausse de la pression sanguine, un ralentissement du cœur et une augmentation énorme de l'énergie systolique. Aux doses fortes, la pression sanguine s'abaisse et l'arythmie cardiaque s'installe.

L'excitabilité du vague cardiaque est diminuée et même supprimée par des doses moyennes d'ibogaïne.

Les contractions respiratoires sont légèrement accélérées et amplifiées par les petites doses d'ibogaïne. Les fortes doses les ralentissent puis les accélèrent. Aux doses mortelles, la respiration devient spasmodique puis s'arrête.

Chez l'animal tué par l'ibogaïne, il y a congestion du foie, de la rate et des reins, que les auteurs attribuent à la paralysie vasculaire qui s'observe à la fin de l'intoxication par cet alcaloïde.

Il n'y a pas d'augmentation de la diurèse sur le chien traité quotidiennement par l'ibogaïne, mais on observe alors une nette augmentation des phénomènes d'oxydation se traduisant par un accroissement de l'urée, de l'azote total et des phosphates de l'urine, ainsi que du coefficient d'utilisation azotée (⁵).

G. POUCHET et J. CHEVALIER concluent de leur étude que l'« ibogaïne doit être considérée comme un névrosthénique, un toni-cardiaque et un excitant de la nutrition ».

Dans la thèse que A. LANDRIN a soutenue en 1905 devant la Faculté de Médecine de Paris (⁶), on trouve développés les résultats expérimentaux qui, antérieurement, avaient été décrits brièvement par G. POUCHET et J. CHEVALIER. Ils y sont accompagnés de tracés sur lesquels ils sont basés. Enfin, ce travail comporte des résultats d'expériences que l'auteur a faites avec J. CHEVALIER, et qui n'avaient pas été révélés auparavant.

Le tableau de l'intoxication ibogaïnique chez le chien non anesthésié est décrit en détail : « On voit se produire brusquement toute une série de symptômes décelant une hyper-excitabilité médullaire intense. On constate de l'incoordination motrice, des tremblements qui dénotent l'action de la substance sur le cervelet, des phénomènes d'ivresse et des hallucinations, des troubles de vision qui sont sous la dépendance d'une action cérébrale; enfin des convulsions toniques et cloniques qui sont nettement d'origine médullaire. »

En ce qui concerne l'action cardiaque de l'ibogaïne, LANDRIN

5. D'après M. BONNET, l'ibogaïne augmenterait, comme d'autres toniques musculaires d'ailleurs, le taux de la créatinine dans l'urine.

6. A. LANDRIN. De l'Iboga et de l'ibogaïne. *Thèse Doct. Méd. Paris*, 1905, p. 49 à 116.

est persuadé « qu'on se trouve en face d'un mécanisme complexe où il faut faire intervenir à la fois l'action de l'ibogaïne sur le système nerveux central, sur le système nerveux périphérique, les ganglions intracardiaques, et peut-être même une action élective sur le muscle cardiaque lui-même ».

Enfin, LANDRIN donne les résultats des essais qu'il a pratiqués avec l'ibogaïne amorphe qui, il le reconnaît, n'est pas un produit très défini. De ses essais, il conclut que l'« action physiologique de l'ibogaïne amorphe est très comparable à celle de l'ibogaïne cristallisée. Elle possède la même action excitante sur le système nerveux central, le même pouvoir convulsivant, à l'intensité près. Son action sur le cœur et la circulation lui est également comparable; elle s'en écarte surtout en raison de ce fait que, pour avoir l'action toni-cardiaque du chlorhydrate d'ibogaïne cristallisée, on est obligé d'employer des doses presque toxiques, et que cette augmentation d'énergie n'est que passagère et bientôt suivie de phénomènes d'arythmie. Enfin, l'action sur la nutrition paraît être similaire à celle de l'ibogaïne cristallisée ».

Il est singulier de constater qu'après le travail de LANDRIN, plus rien n'a paru sur les propriétés physiologiques de l'Iboga et de l'ibogaïne jusqu'à l'année 1939. A cette époque a été publiée une thèse de la Faculté de Médecine de Paris (7) consacrée, il est vrai, non point au *Tabernanthe Iboga*, mais au *Tabernanthe Mannii*, dont l'auteur, M. WURMAN, a utilisé un extrait hydro-alcoolique. Injecté au cobaye, cet extrait est hyperthermisant à dose faible, hypothermisant à dose forte. Il accroît nettement la production de l'acide lactique que le bacille bulgare développe quand on le met en présence de lacto-sérum.

La croissance des plantules de haricot est très augmentée quand l'eau dans laquelle on les fait germer est additionnée d'extrait de *Tabernanthe Mannii*.

L'excrétion pulmonaire de gaz carbonique est augmentée chez le cobaye et le lapin par ce même extrait. Sur le cœur, on obtiendrait des irrégularités, une phase de ralentissement, enfin une période d'accélération compensatrice.

L'extrait élève chez la souris le taux de l'hémoglobine. Il prolonge la survie à la suite d'une intoxication par le venin de cobra ou par la spartéine. Il accélère le développement de la souris apprécié par l'augmentation du poids de l'animal. A dose thérapeutique, il accélère chez le lapin les contractions respiratoires et augmente leur amplitude. Chez l'homme, il excite le métabolisme, ce que l'on peut constater par la détermination du métabolisme

7. M. WURMAN. Contribution à l'étude expérimentale et thérapeutique d'un extrait de *Tabernanthe Mannii* d'origine gabonaise. Thèse Doct. Méd. Paris, 1939.

basal, de l'angle d'impédance et de la vitesse de réduction de l'oxyhémoglobine. Sur la pression artérielle, il agit surtout comme hypotenseur. Enfin, il paraît exciter l'hématopoïèse si l'on se fie aux numérations globulaires et au dosage d'hémoglobine.

Cette même année, paraît une étude de RAYMOND-HAMET et E. ROTHLIN⁽⁸⁾ relative à l'action de l'ibogaïne sur les organes isolés. D'après ces auteurs, l'ibogaïne a une action inhibitrice sur l'intestin grêle isolé du lapin et sur le gros intestin isolé du cobaye. Cette action inhibitrice est inversée par l'ergotamine. L'action intestinale ressemble donc à celle de l'adrénaline ; cependant, l'action inhibitrice intestinale de l'adrénaline est diminuée nettement par l'ibogaïne qui n'a pas d'influence sur l'action motrice intestinale de l'acétylcholine.

L'ibogaïne, qui a par elle-même peu d'effets sur la vésicule séminale isolée du cobaye, supprime presque totalement l'action motrice que l'adrénaline et l'acétylcholine ont sur cet organe.

L'ibogaïne a une action excitatrice sur l'utérus isolé du cobaye et laisse subsister l'action inhibitrice que l'adrénaline a sur cet organe.

Les auteurs concluent que, par ses effets sur les organes en survie, l'ibogaïne ne peut être rangée ni dans le groupe pharmacologique de l'adrénaline (excitant du système nerveux sympathique) ou de l'acétylcholine (excitant du système nerveux parasympathique) ni dans celui de l'yohimbine (paralysant du système nerveux sympathique) ou de l'atropine (paralysant du système nerveux parasympathique).

Antérieurement d'ailleurs, ces mêmes auteurs⁽⁹⁾ avaient montré que sur l'utérus isolé de lapine, l'ibogaïne montre une action excitatrice mais contrairement à ce qui a lieu pour l'intestin, elle est dépourvue, sur cet organe, d'effets antagonistes vis-à-vis de l'action stimulante de l'adrénaline. Bien qu'on l'ait souvent considérée comme un aphrodisiaque, l'ibogaïne a donc une action tout à fait différente de celle de l'yohimbine.

En 1940, RAYMOND-HAMET⁽¹⁰⁾ a découvert que l'ibogaïne possède la propriété d'augmenter l'action hypertensive de l'adrénaline et de supprimer les effets hypertenseurs de l'occlusion des carotides. D'après cet auteur, l'ibogaïne se montrerait ainsi une

8. RAYMOND-HAMET et E. ROTHLIN. Effets de l'ibogaïne sur quelques organes isolés : intestin grêle du lapin, gros intestin du cobaye, vésicule séminale du cobaye, utérus du cobaye. *Arch. intern. Pharmacod.*, 1939, **63**, p. 27-39.

9. E. ROTHLIN et RAYMOND-HAMET. Effets de l'ibogaïne sur l'utérus isolé de lapine. *C. R. Soc. Biol.*, 1938, **127**, p. 592-593.

10. RAYMOND-HAMET. Sur deux propriétés physiologiques nouvelles de l'ibogaïne, communes à cet alcaloïde et à la cocaïne. *C. R. Soc. Biol.*, 1940, **133**, p. 426.

drogue sympathicosthénique ; son action défatigante s'expliquerait donc facilement.

Par la suite, RAYMOND-HAMET a pu montrer que, comme la cocaïne, l'ibogaïne augmente l'hypertension produite par l'adrénaline en même temps qu'elle supprime l'hypertension produite par l'occlusion des carotides, mais contrairement à la cocaïne, l'ibogaïne augmente l'hypertension produite par la tyramine ⁽¹¹⁾ et laisse subsister celle que produit l'éphédrine ⁽¹²⁾.

En outre, RAYMOND-HAMET a mis en évidence l'action hypotensive de l'ibogaïne ⁽¹¹⁾ et les effets inhibiteurs qu'elle exerce sur l'intestin *in situ* ⁽¹³⁾. Il a pu montrer aussi que ce ne sont pas seulement les effets vaso-constricteurs rénaux et hypertenseurs de l'adrénaline, mais aussi les effets intestino-inhibiteurs de cette dernière qui sont renforcés par l'ibogaïne ⁽¹³⁾.

Dans un mémoire présenté en 1941 à l'Académie de Médecine, RAYMOND-HAMET ⁽¹⁴⁾ a montré que si l'on évalue l'activité physiologique de l'Iboga par l'intensité de son pouvoir d'augmenter les effets hypertenseurs de l'adrénaline, on arrive à cette conclusion : les tiges de *Tabernanthe Iboga* sont moins actives physiologiquement que les racines, tandis que les feuilles de cette drogue sont au contraire plus actives que les racines.

Enfin, RAYMOND-HAMET ⁽¹⁵⁾ a montré que l'ibogaïne agit comme un véritable antagoniste des substances sympatholytiques. A l'animal yohimbinisé qui réagit par de l'hypotension à une dose moyenne d'adrénaline, il suffit d'injecter de l'ibogaïne pour que, comme avant l'administration de la yohimbine, il réagisse à cette même dose d'adrénaline par une hypertension.

Dans une note communiquée à la Société de Biologie, puis dans un mémoire inséré dans les travaux des membres de la Société de Chimie biologique ⁽¹⁶⁾, D. VINCENT et M^{lle} I. SÉRO ont étudié l'effet de l'Iboga sur la cholinestérase. En effet, les expériences de LANDRIN avaient montré que l'ibogaïne produit chez la grenouille des convulsions et des paralysies avec contracture, et par

11. RAYMOND-HAMET. Dissimilitude de l'action physiologique de l'ibogaïne et de celle de la cocaïne. *C. R. Ac. Sc.*, 1940, **211**, p. 285-288.

12. RAYMOND-HAMET. Ibogaïne et Ephédrine. *C. R. Soc. Biol.*, 1940, **134**, p. 541.

13. RAYMOND-HAMET. Effets intestinaux médiats et immédiats de l'ibogaïne. *C. R. Soc. Biol.*, 1941, **135**, p. 176.

14. RAYMOND-HAMET. L'Iboga, drogue défatigante mal connue. *Bull. Acad. Méd.*, 1941, **124**, p. 243.

15. RAYMOND-HAMET. Sur un cas remarquable d'antagonisme pharmacologique. *C. R. Acad. Sc.*, 1941, **212**, p. 768-771.

16. D. VINCENT et M^{lle} I. SÉRO. Recherches biochimiques et pharmacodynamiques sur *Tabernanthe Iboga* H. Bn. Travaux des Membres. *Soc. Chimie biol.*, 1924, **24**, p. 1352-1357.

conséquent un trouble neuro-musculaire. D'autre part, l'ibogaïne est hypotensive chez le chien. Il semblait donc naturel, comme l'ont fait ces auteurs, d'expliquer les effets physiologiques et thérapeutiques de l'Iboga par une action inhibitrice de la cholinestérase. Normalement, cet enzyme hydrolyse et inhibe l'acétylcholine libérée dans l'organisme, notamment dans le système neuro-musculaire.

En fait, les expériences du professeur D. VINCENT et de M^{lle} SÉRO ont montré que l'Iboga inhibe d'autant plus la cholinestérase du sérum que la préparation utilisée est plus proche de la drogue ; la teinture se montre beaucoup plus active que l'extrait alcoolique brut qui est lui-même un peu plus actif que l'alcaloïde amorphe, beaucoup plus actif que l'ibogaïne cristallisée. Mais les auteurs n'ont pu décider si l'activité anticholinestérasique, plus forte pour la drogue que pour l'alcaloïde purifié, doit être attribuée à un autre principe actif que l'ibogaïne cristallisée, à une altération de celle-ci au cours de l'extraction, ou enfin à son existence dans la drogue sous une forme plus active. Ajoutons que VINCENT et M^{lle} SÉRO ont également montré que la teinture d'Iboga a une activité anticholinestérasique plus élevée sur la cholinestérase du sérum que sur celle du muscle, du foie et surtout du cerveau. Ils en tirent comme conclusion la vraisemblance de la pluralité des cholinestérases tissulaires.

Enfin VINCENT et M^{lle} SÉRO pensent que l'action anticholinestérasique des préparations d'Iboga aboutit à un trouble du fonctionnement neuro-musculaire qui se manifesterait à faible dose par une excitation de celui-ci, à dose forte par des phénomènes toxiques s'accompagnant de contractions et de convulsions. Il s'y ajouterait une action toxique de l'Iboga sur la sensibilité du muscle à son excitant chimique, action qui paraît démontrée par la désensibilisation du muscle vis-à-vis de l'acétylcholine.

Dans sa thèse, M^{lle} I. SÉRO (¹⁷) a reproduit ce qu'avec D. VINCENT elle avait fait connaître antérieurement relativement à l'action anticholinestérasique *in vitro* de l'Iboga et de l'ibogaïne. Elle a ajouté à ces données les constatations pharmacologiques que voici :

L'ibogaïne et la teinture d'Iboga ont, sur le muscle dorsal antérieur de la sangsue, un effet toxique qui se manifeste par l'apparition de contractions rythmiques de faible amplitude, mais ne sensibilisant aucunement cette préparation musculaire à l'acétylcholine.

De plus, M^{lle} SÉRO a confirmé, d'une part, l'action hypotensive de l'Iboga, action hypotensive qui serait proportionnellement

17. M^{lle} I. SÉRO. Une Apocynacée de l'Afrique Equatoriale, *Tabernanthe Iboga*. Thèse Doct. Univ. (Pharmacie), Toulouse, 1944.

supérieure à celle de l'ibogaïne, d'autre part, l'action sensibilisatrice de l'Iboga vis-à-vis des effets hypertenseurs de l'adrénaline. Elle a noté aussi la disparition, sous l'influence de l'Iboga, de la bradycardie réflexe adrénalinique. Elle a signalé aussi « qu'après action de l'Iboga, il semble que l'hypotension acétyl-cholinique soit plus prolongée » et que, lorsqu'on injecte simultanément de l'acétylcholine et de l'extrait d'Iboga, on obtienne une hypotension plus durable qu'avec l'une ou l'autre de ces substances.

Enfin, M^{lle} SÉRO a noté que sur l'intestin isolé du chien, l'Iboga a un effet parfois stimulant mais montre dans l'ensemble une action plutôt dépressive.

CHAPITRE III

Recherches personnelles.

ESSAIS DE TOXICITÉ

Tous nos essais ont été faits sur des cobayes chez lesquels les produits étaient injectés par la voie intrapéritonéale. On a déterminé la toxicité produite par une série de doses croissantes et cela de telle façon que la dose la plus élevée tue tous les animaux intoxiqués et que la dose la plus basse n'en tue aucun. On a pu ainsi tracer les courbes de toxicité afférentes à chacun des produits utilisés, chacune de ces courbes permettant de déterminer par interpolation graphique la dose 50 %, c'est-à-dire celle qui tue la moitié des animaux intoxiqués. On sait que cette dose 50 % est celle qui est adoptée aujourd'hui, à la suite de TREVAN, par presque tous les pharmacologistes pour évaluer le pouvoir toxique d'une substance chez un animal déterminé.

1° TOXICITÉ DU CHLORHYDRATE D'IBOGAÏNE (fig. 45). — Cette toxicité a pu être déterminée de façon très précise, chaque dose ayant été administrée à 20 animaux. La dose 50 % a pu être ainsi évaluée à 82 milligr. par kilogramme, de telle sorte que le chlorhydrate d'ibogaïne peut être considéré comme relativement peu toxique. Rappelons que, d'après M. LAMBERT, la dose minimum mortelle du chlorhydrate d'ibogaïne est, pour le cobaye, de 75 milligr. par kilogramme (voie sous-cutanée); d'après POUCHET et CHEVALIER, elle est de 90 à 100 milligr. par kilogramme (voie intrapéritonéale).

1. On sait qu'il existe deux types de courbes de toxicité : le premier, le plus commun, dans lequel la courbe est à peu près symétrique par rapport au point correspondant à la toxicité 50 % ; le deuxième, plus rare, dans lequel la courbe est très fortement asymétrique par rapport au même point. La courbe de la toxicité du chlorhydrate d'ibogaïne appartient à ce second type, contrairement aux deux autres courbes.

2° TOXICITÉ DES CHLORHYDRATES D'ALCALOÏDES TOTAUX [fig. 45] (°)
DE TABERNANTHE IBOGA. — Cette toxicité, en raison de la pénurie
actuelle de cobayes, n'a pu être déterminée que sur des
lots relativement peu nombreux d'animaux : de 4 à 6. La dose
léthale 50 % a été ici de 75 milligr. par kilogramme, c'est-à-dire

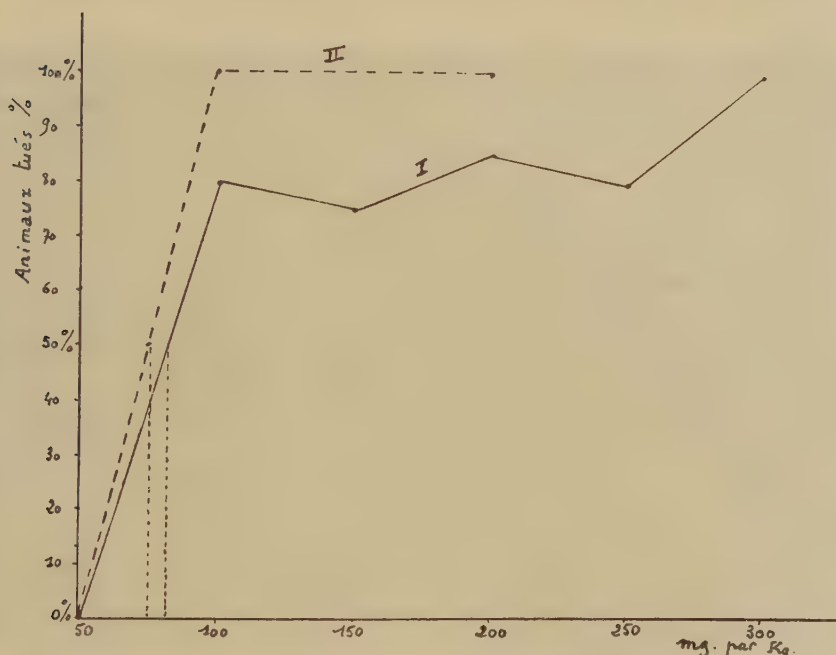


FIG. 45. — Toxicité pour le cobaye du chlorhydrate d'ibogaïne cristallisé et des chlorhydrates totaux d'alcaloïdes des racines d'Iboga (injectés par voie intrapéritonéale).

I, chlorhydrate d'ibogaïne : la dose létale 50 % est de 82 milligr. par kilogr. d'animal ;
II, chlorhydrates d'alcaloïdes totaux : la dose létale 50 % est de 75 milligr. par kilogr. d'animal.

à peu près la même que celle du chlorhydrate d'ibogaïne; cependant ces expériences seraient à reprendre avec des lots plus importants d'animaux.

3° TOXICITÉ D'UN EXTRAIT DE RACINES DE TABERNANTHE IBOGA (fig. 46). — L'extrait qui a été utilisé était un extrait hydroalcoolique sec de racines de *Tabernanthe Iboga* correspondant à

2. Ces chlorhydrates ont été préparés par précipitation au moyen d'un courant de gaz chlorhydrique sec, des alcaloïdes totaux en solution dans l'éther anhydre (voir partie chimique, p. 81).

10 fois son poids de ces racines. Cet extrait, très finement pulvérisé, a été soumis à une macération de vingt-quatre heures dans 20 fois son poids de soluté isotonique de chlorure de sodium. C'est cette solution qui a été injectée. Déterminée de façon très précise

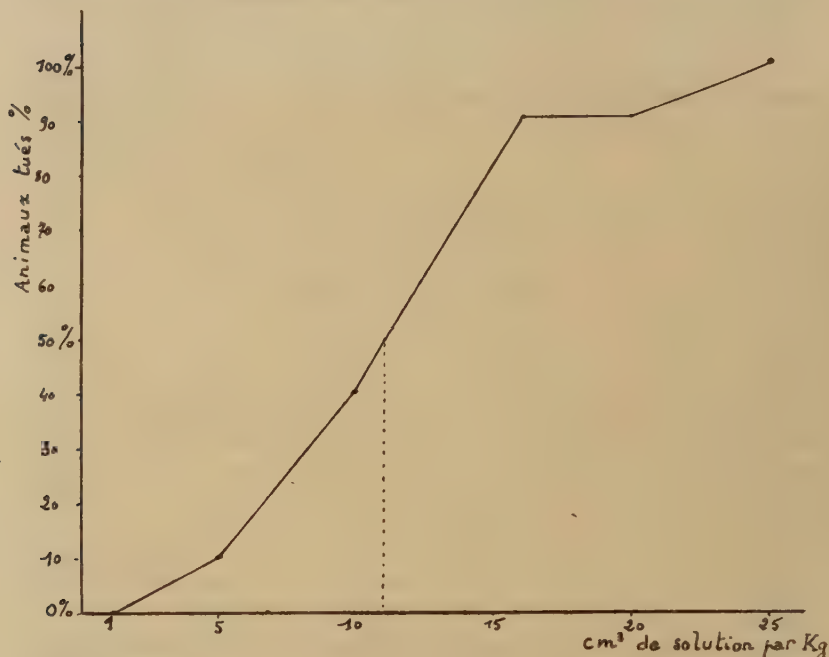


FIG. 46. — Toxicité pour le cobaye d'un extrait hydro-alcoolique de racines d'Iboga (injecté par voie intrapéritonéale). Dose léthale 50 %. 11 cm³ de solution à 5 % d'extrait, correspondant à 5 gr.,50 de racines d'Iboga et à 85 milligr. d'alcaloïdes totaux (dosés par la méthode au silicotungstate) par kilogr. d'animal.

sur des lots de 20 cobayes, la dose 50 % est de 11 cm³ de la dite solution, ce qui correspond à 0 gr.,55 de l'extrait employé. Celui-ci contenait 15,50 % d'alcaloïdes totaux (dosés par la méthode au silicotungstate indiquée dans la partie chimique). Si l'on se réfère à ce chiffre, la dose léthale 50 % correspondrait donc à une dose d'alcaloïdes totaux de 85 milligr. par kilogramme.

ACTION PHYSIOLOGIQUE.

I. Effets physiologiques de l'ibogaïne. — ACTION RESPIRATOIRE. — Aux doses de 1 et même de 2 milligr. par kilogramme, le chlorhydrate d'ibogaïne n'a pas d'action appréciable sur l'am-

plitude et la fréquence des mouvements respiratoires. A la dose de 4 milligr. par kilogramme, il ne modifie pas l'amplitude des contractions respiratoires, mais augmente légèrement leur fréquence (fig. 47).

A la dose de 8 milligr. par kilogramme, on observe, après une très passagère augmentation de la fréquence respiratoire, une

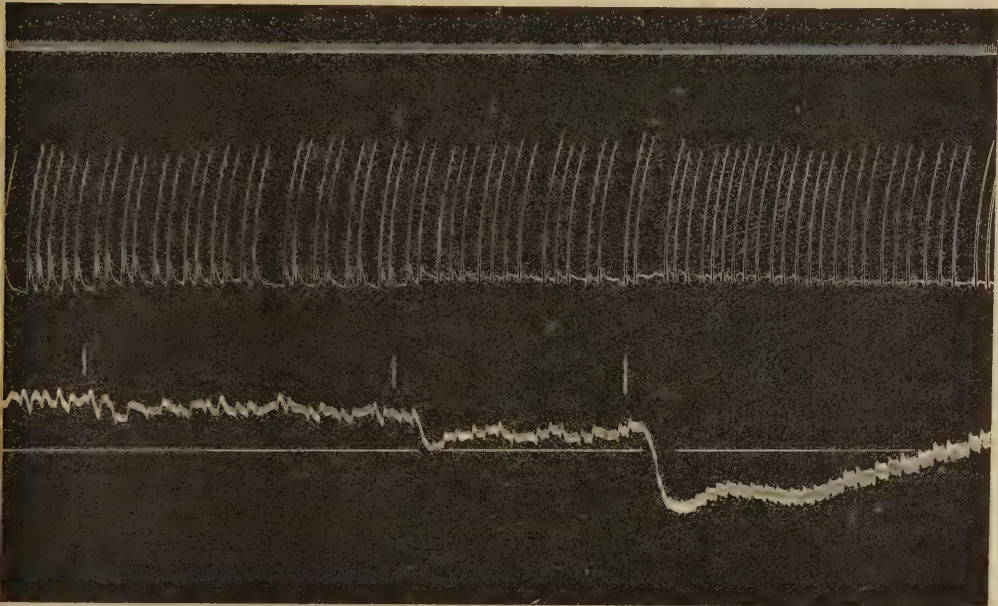


FIG. 47. — Chien de 8 K^{cs}, anesthésié par 12 centigr. par kilogr. de chloralose : 1° temps par secondes; 2° respiration; 3° pression carotidienne. Repère de la pression à 20 cm. de Hg. Injections intraveineuses : au premier trait, de 8 milligr.; au deuxième trait, de 16 milligr.; au troisième trait, de 32 milligr. de chlorhydrate d'ibogaïne. (Tracé réduit au 1/2.)

diminution marquée de celle-ci, sans toutefois que l'amplitude des contractions soit affectée par l'alcaloïde (fig. 48).

Enfin une dose de 30 milligr. par kilogramme provoque dans un premier stade une augmentation passagère de la fréquence respiratoire à laquelle fait suite une diminution de celle-ci, qui s'accompagne d'une réduction marquée de l'amplitude des contractions. La respiration s'arrête finalement alors que le cœur bat encore. La mort survient donc par paralysie respiratoire (fig 49).

ACTION CIRCULATOIRE. — Pas d'action très marquée sur la pression carotidienne après l'injection de 1 milligr. par kilogramme

de chlorhydrate d'ibogaïne. Après celle de 2 milligr. par kilogramme, on observe une baisse peu marquée de cette pression, qui reste cependant assez longtemps au-dessous de son niveau d'origine. L'injection de 4 milligr. par kilogramme abaisse fortement la pression carotidienne, qui se relève cependant peu à peu et retrouve finalement son niveau de début (fig. 47). A la dose de

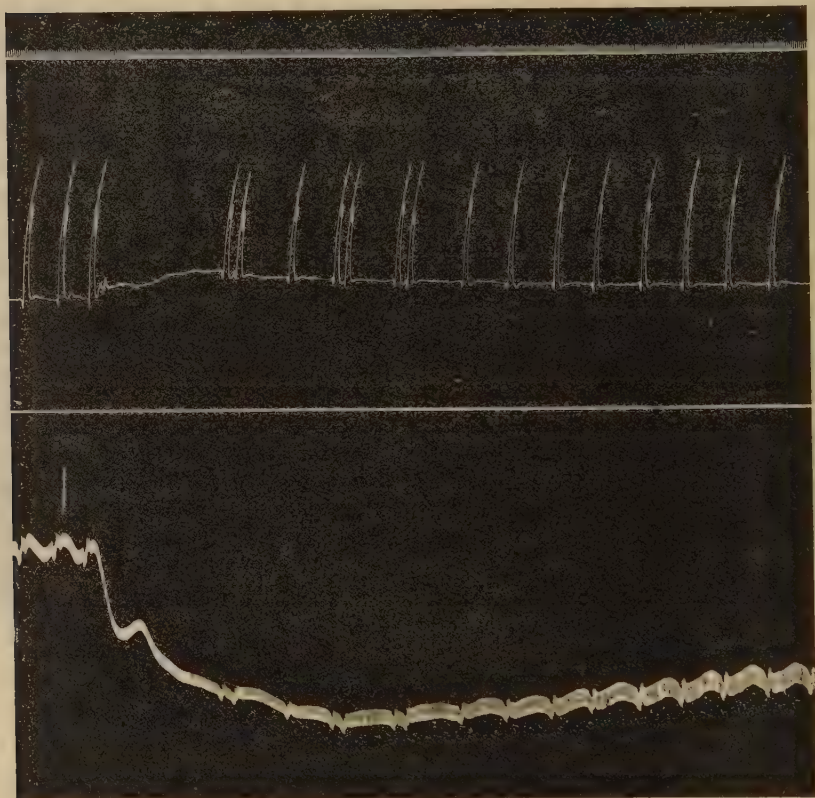


FIG. 48. — Chien de 11 K^{os}, anesthésié par 12 centigr. par kilogr. de chloralose : 1° temps par secondes; 2° respiration; 3° pression carotidienne. Repère de la pression à 20 cm. de Hg. Injections intraveineuses : au premier trait, de 8 milligr.; au deuxième trait, de 16 milligr.; au troisième trait, de 32 milligr. de chlorhydrate d'ibogaïne (Tracé réduit au 1/2.).

8 milligr. par kilogramme, il y a une chute très profonde de la pression carotidienne, qui ne se relève qu'extrêmement lentement et reste, par conséquent, très longtemps fort au-dessous de son niveau initial (fig. 48). Enfin, après injection d'une dose de

30 milligr. par kilogramme, la pression tombe peu à peu jusqu'au voisinage de zéro qu'elle atteint finalement, la mort survenant, comme nous l'avons dit plus haut, par paralysie respiratoire ne précédant d'ailleurs que de peu l'arrêt définitif du cœur (fig. 49).

Si, au lieu d'expérimenter sur un animal respirant spontanément, on opère sur un chien dont on a sectionné les deux pneumogastriques au niveau du cou et que l'on soumet à la respiration

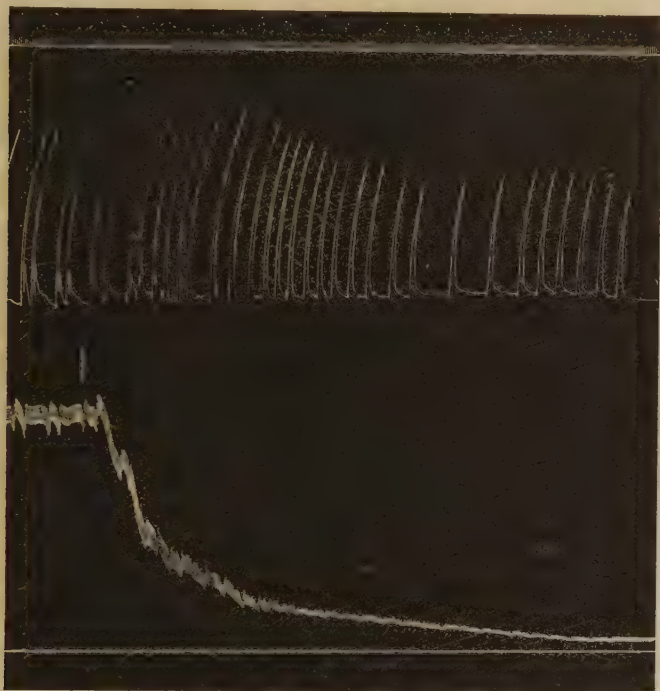


FIG. 49. — Chien de 8 K^{os}, anesthésié par 12 centigr. par kilogr. de chloralose : 1^o temps par secondes; 2^o respiration; 3^o pression carotidienne. Repère de la pression à 0 cm. de Hg. Injection intraveineuse : au trait, de 240 milligr. de chlorhydrate d'ibogaïne. (Tracé réduit au 1/2.)

artificielle, on observe aussi une action hypotensive de l'ibogaïne. Une dose de 2 milligr. par kilogramme détermine déjà un abaissement, peu prononcé il est vrai, de la pression carotidienne. A la dose de 4 milligr. par kilogramme, l'hypotension est un peu plus marquée et plus durable. A celle de 8 milligr. par kilogramme, la pression baisse très notablement, se relève un peu, puis continue à descendre et reste extrêmement longtemps au-dessous de son

niveau d'origine. Si on enregistre en même temps que les modifications de la pression carotidienne celles du volume du rein telles qu'elles sont fournies par un oncographe, on constate qu'elles sont toutes deux de même sens (fig. 50). On ne peut donc rien en conclure relativement aux causes de l'hypotension produite par l'ibogaïne. Il serait cependant bien utile, pour l'utilisation thérapeutique de l'ibogaïne, de connaître les causes de l'hypotension que cet alcaloïde produit quand on en injecte des doses assez fortes. C'est pourquoi nous avons cru devoir faire appel à une méthode

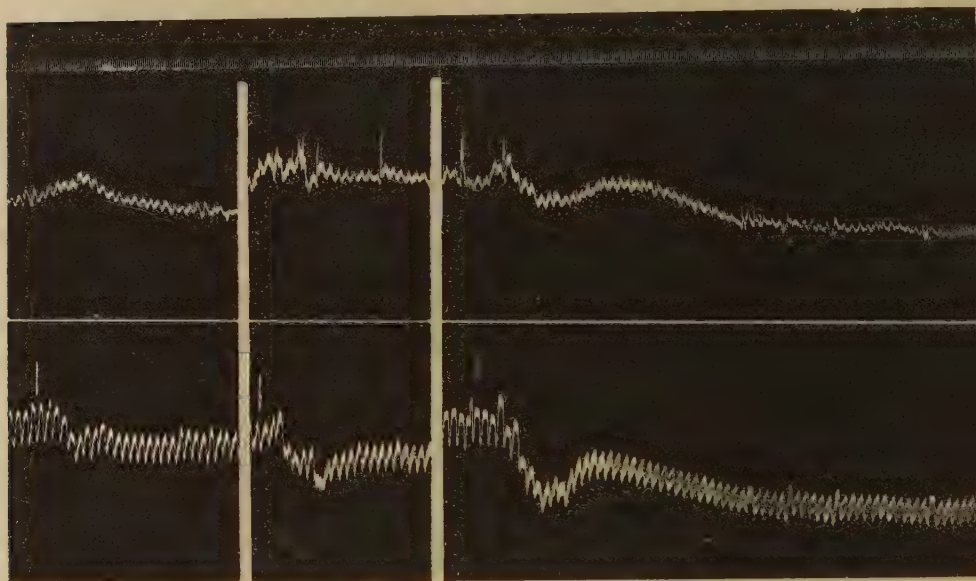


FIG. 50. — Chienne de 12 K^o, anesthésiée par 12 centigr. de chloralose par kilogr., ayant subi la bivagotomie et soumise à la respiration artificielle : 1° temps par secondes; 2° volume du rein, enregistré par l'oncographe; 3° pression carotidienne. Repère de la pression à 20 cm. de Hg. Injections intraveineuses : au premier trait, de 24 milligr.; au deuxième trait, de 48 milligr.; au troisième trait, de 96 milligr. de chlorhydrate d'ibogaïne. (Tracé réduit au 1/2.)

qui permet de mettre en évidence l'action vasculaire des poisons et cela dans des conditions aussi proches que possible des conditions physiologiques normales. Cette méthode, due à SCHILF et que RAYMOND-HAMET a appliquée aux recherches pharmacologiques, repose sur les principes suivants. Si on enregistre au moyen d'un compteur de débit l'écoulement sanguin d'un organe quelconque, le sang de l'animal ayant été préalablement rendu incoagulable par l'administration d'un anticoagulant approprié, on constate

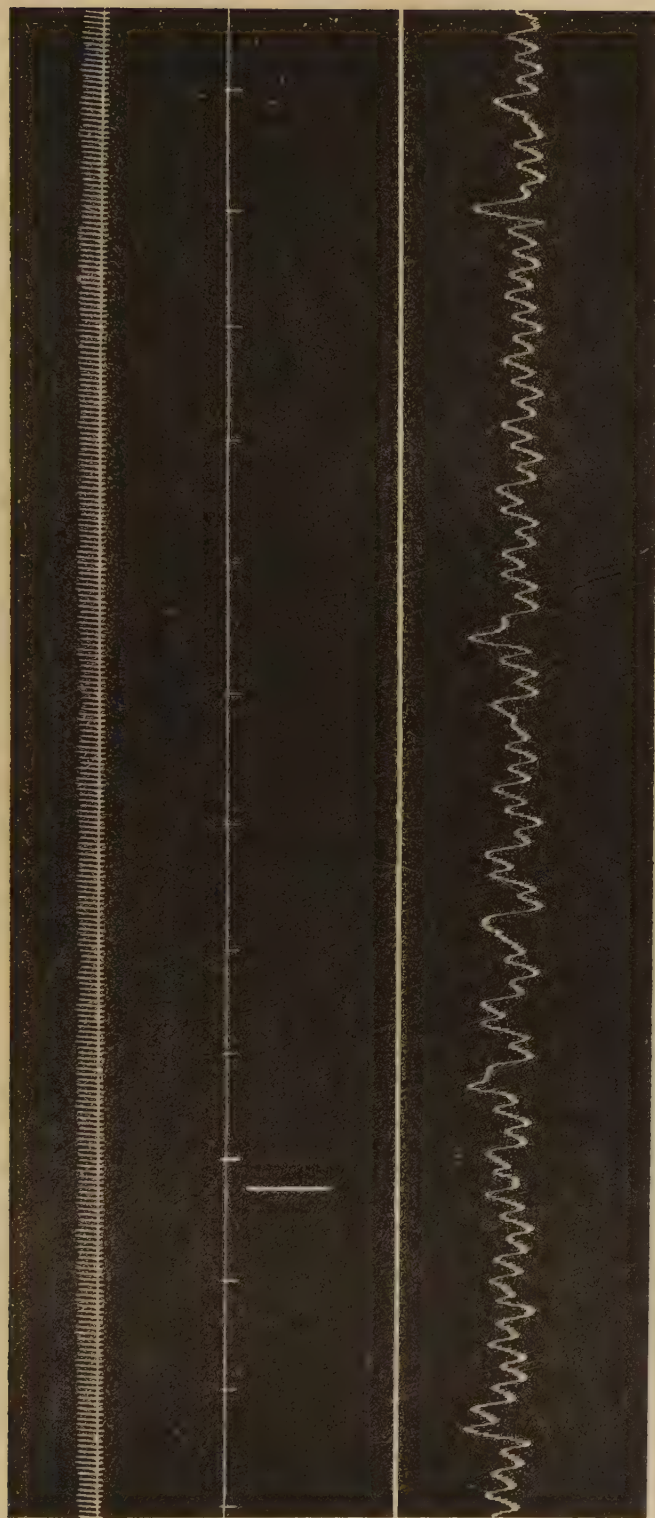


Fig. 51. — Chien de 11 K^{ss}, chloralosé (12 centigr. par kilogr.), avant subi la section de ses deux pneumogastriques, soumis à la respiration artificielle et à l'injection anticoagulante de 110 milligr. de polyanétholsulfonate sodique. 1^o Temps en secondes; 2^o écoulement sanguin de la veine fémorale de la patte arrière gauche; 3^o repère de la pression artérielle à 20 cm. de Hg; 4^o pression carotidienne. Au trait vertical, on a injecté dans une ramification de l'artère fémorale de la patte arrière gauche 2 milligr. de chlorhydrate d'ibogaine. (Tracé reproduit tel quel.)

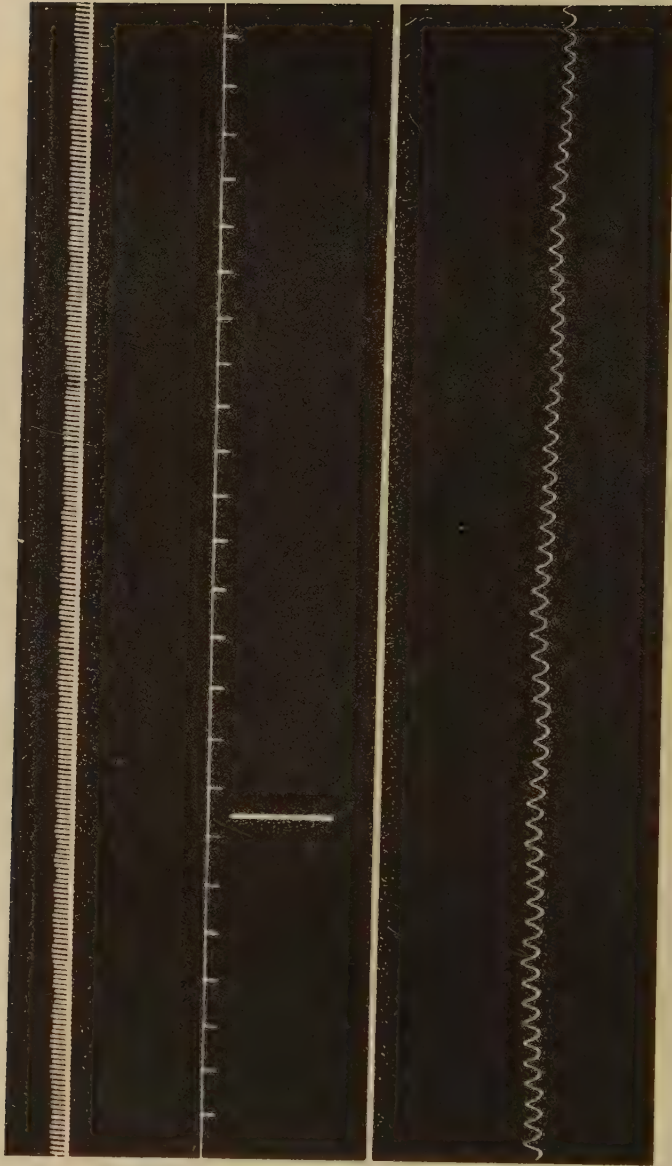


Fig. 52. — Chien de 14 K^{ss} 500, chloralosé (12 centigr. par kilogr.), avant subi la section des deux pneumogastriques, soumis à la respiration artificielle et à l'injection anticoagulante de 145 milligr. de polyanétholsulfonate sodique. 1° Temps en secondes; 2° écoulement sanguin de la veine fémorale de la patte arrière gauche; 3° repère de la pression carotidienne à 16 cm. de Hg; 4° pression carotidienne. Au trait vertical, on a injecté dans une ramification de l'artère fémorale de la patte arrière gauche 4 milligr. de chlorhydrate d'ibogaine. (Tracé reproduit tel quel.)

que cet écoulement s'effectue à un rythme régulier. Si alors on fait pénétrer dans l'artère qui apporte le sang à cet organe un produit quelconque, il suffit de constater si l'écoulement sanguin de cet organe est modifié en plus ou en moins pour savoir de façon certaine si le dit produit est vaso-dilatateur ou vaso-constricteur. Le sang s'écoulant en dehors de l'organe et n'étant pas réintroduit dans la circulation générale de l'animal, le produit qu'on a fait

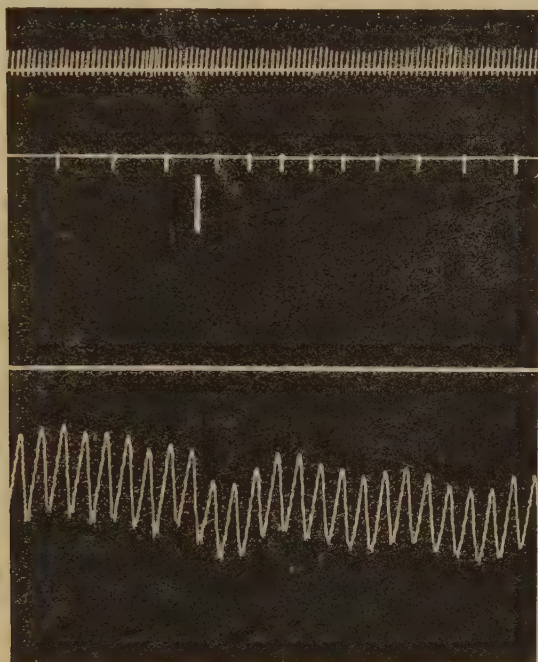


FIG. 58. — Chienne de 12 K^o 500, chloralosée (12 centigr. par kilogr.), ayant subi la section de ses deux pneumogastriques et soumise à la respiration artificielle et à l'injection anticoagulante de 125 milligr. de polyanétholsulfonate sodique. 1^o Temps en secondes; 2^o écoulement sanguin de la veine fémorale de la patte arrière gauche 3^o repère de la pression carotidienne à 15 cm. de Hg; 4^o pression carotidienne. Au trait vertical, on a injecté dans une ramification de la patte arrière gauche 20 milligr. de chlorhydrate d'ibogaïne. (Tracé reproduit tel quel.)

agir n'a pu avoir d'influence sur le cœur et sur les centres; l'action qu'on a enregistrée est donc exclusivement une action locale s'exerçant directement sur les vaso-moteurs de l'organe considéré.

L'organe qui est utilisé d'ordinaire est la patte de chien restant reliée à l'animal tant par ses vaisseaux que par ses nerfs. L'injection du poison à étudier est faite dans l'artère fémorale; le sang

dont on enregistre l'écoulement est celui qui s'écoule de la veine fémorale correspondante. Le poison, dans ces conditions, agit donc exclusivement sur les vaso-moteurs de la patte.

Avec cette méthode nous avons pu constater que des doses faibles d'ibogaïne (2 à 4 milligr. pour un animal d'environ 10 K^{os})

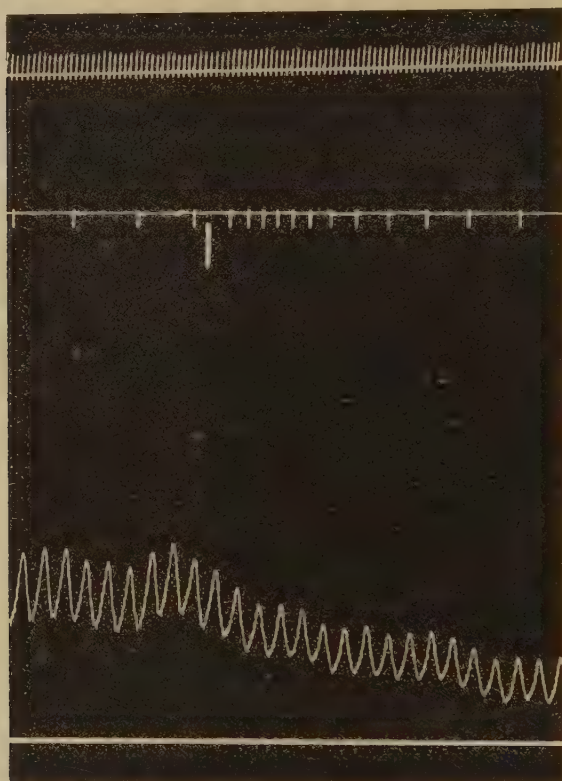


Fig. 54. — Chien de 16 K^{os}, chloralosé (12 centigr. par kilogr.), ayant subi la section de ses deux pneumogastriques et soumis à la respiration artificielle et à l'injection anticoagulante de 160 milligr. de polyanétholsulfonate sodique. 1^o Temps en secondes; 2^o écoulement sanguin de la veine fémorale de la patte arrière gauche; 3^o pression carotidienne; 4^o repère de la pression carotidienne à 3 cm. de Hg. Au trait vertical, on a injecté dans une ramification de l'artère fémorale de la patte arrière gauche 30 milligr. de chlorhydrate d'ibogaïne. (Tracé reproduit tel quel.)

étaient sans action sur les vaso-moteurs de la patte postérieure de chien (fig. 51 et 52). Au contraire, si on injecte dans l'artère fémorale une dose forte d'ibogaïne (20 à 40 milligr. pour un chien de

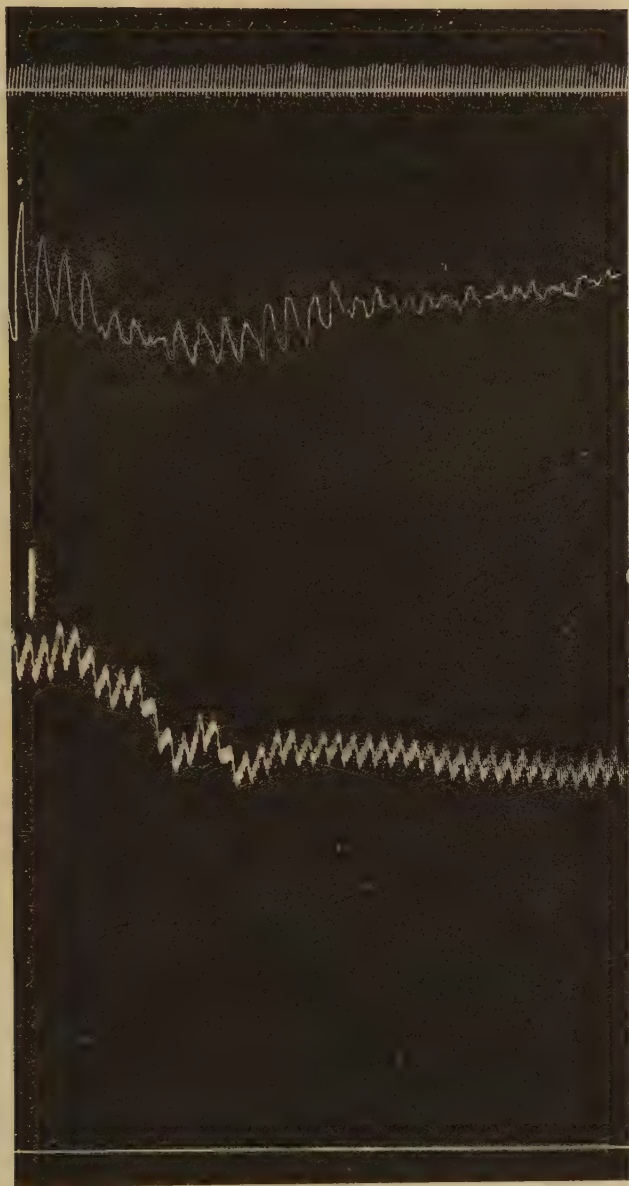


FIG. 55. — Chien de 12 K^o, anesthésié par 12 centigr. de chloralose par kilogr., ayant subi la bivagotomie et soumis à la respiration artificielle. 1^o Temps par secondes; 2^o contractions de l'intestin enregistrées par la méthode du ballon; 3^o pression carotidienne. Repère de la pression à 0 cm. de Hg. Injection intraveineuse au trait de 60 milligr. de chlorhydrate d'ibogaïne. (Trace grandeur naturelle.)

même taille), on observe une augmentation très nette du débit sanguin de la veine fémorale (fig. 53 et 54).

On a ainsi la preuve qu'aux doses faibles, c'est-à-dire à celles qui n'ont pas d'influence marquée sur la pression artérielle, l'ibogaïne est sans action sur les vaso-moteurs. Au contraire, aux doses fortes, c'est-à-dire à celles qui produisent de l'hypotension, l'ibogaïne se montre vaso-dilatatrice. On a donc l'explication de cette hypotension.

ACTION INTESTINALE. — Nous avons étudié l'action du chlorhydrate d'ibogaïne sur l'intestin du chien *in situ* au moyen de la méthode du ballon. A dose faible, cet alcaloïde n'a pas d'effet sur l'intestin, mais à dose suffisante (5 milligr. par kilogramme et au-dessus), on observe une diminution sensible de l'amplitude des contractions intestinales qui, finalement, deviennent à peine marquées, mais qui, toutefois, se rétablissent assez longtemps après l'injection (fig. 55).

INFLUENCE SUR L'ACTION DE L'ADRÉNALINE. — On sait que deux effets primordiaux de l'adrénaline sont : d'une part, la hausse de la pression artérielle, d'autre part, la vaso-constriction du rein qu'on peut mettre facilement en évidence au moyen d'un onco-graphe. Rappelons que cette hausse de pression de même que cette vaso-constriction rénale se reproduisent identiquement si, chez un animal non intoxiqué, on renouvelle plusieurs fois une injection d'une dose nouvelle d'adrénaline. Or, si entre 2 injections successives on soumet l'animal à l'action d'une dose suffisante de chlorhydrate d'ibogaïne (2 milligr. par kilogramme et davantage), on constate que non seulement la hausse de pression produite par l'adrénaline est très fortement augmentée, mais encore que la vaso-constriction du rein produite par cette substance est à la fois renforcée et prolongée. Notre figure 56 montre bien cette influence très marquée de l'ibogaïne sur l'action de l'adrénaline.

ACTION SUR L'EXCITABILITÉ DES SINUS CAROTIDIENS. — On sait que les sinus carotidiens constituent la région baro-sensible la plus importante de l'organisme et que, par voie réflexe, ils déclenchent une réaction hypertensive si la pression à laquelle ils sont soumis vient à baisser; une réaction hypotensive si la pression qu'ils subissent s'élève au-dessus de son niveau normal. Si on ferme la carotide au-dessous du niveau du sinus carotidien, celui-ci, étant so
diminuée, déclenche normalement un réflexe hypertenseur. Or, on connaît déjà d'assez nombreuses substances, en particulier la cocaïne, qui rendent le sinus carotidien insensible à son excitant normal, à savoir la modification de la pression à laquelle il est soumis.

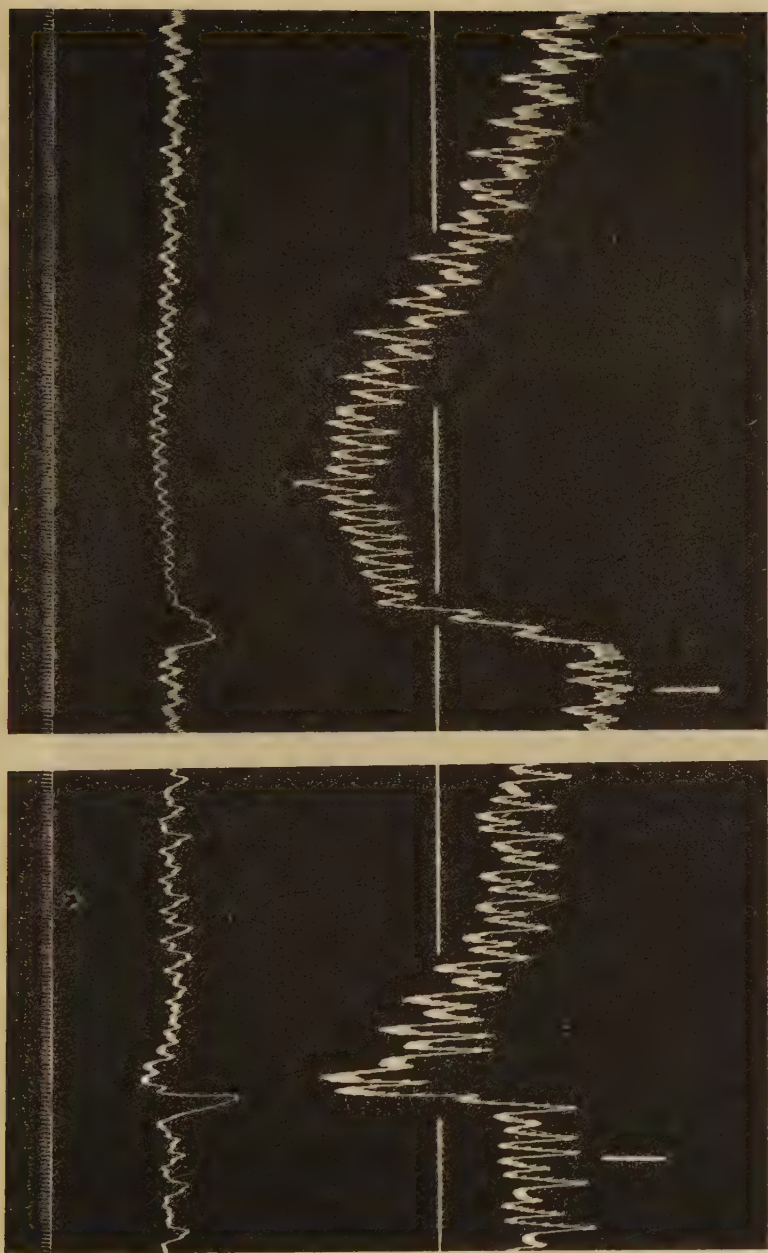


FIG. 56. — Chienne de 12 Kg., anesthésiée par le chloralose, ayant subi la section de ses deux pneumogastriques et respirant artificiellement. 1^o Temps en secondes; 2^o volume du rein; 3^o repère de la pression à 16 cm. de Hg; 4^o Pression carotidienne. On a injecté dans la saphène, à chaque trait vertical, 0 milligr. 01 d'adrénaline. L'animal a reçu entre le premier et le deuxième tracé, deux injections intraveineuses, la première de 24 milligr., la deuxième de 48 milligrammes de chlorhydrate d'ibogaine. (Tracés réduits de 20 %).

Nos figures 57 et 58 montrent très nettement que le chlorhydrate d'ibogaïne appartient au groupe des substances qui rendent le sinus carotidien insensible à la baisse de pression provoquée par la fermeture des carotides, alors que normalement cette fermeture entraînait une hausse extrêmement marquée de

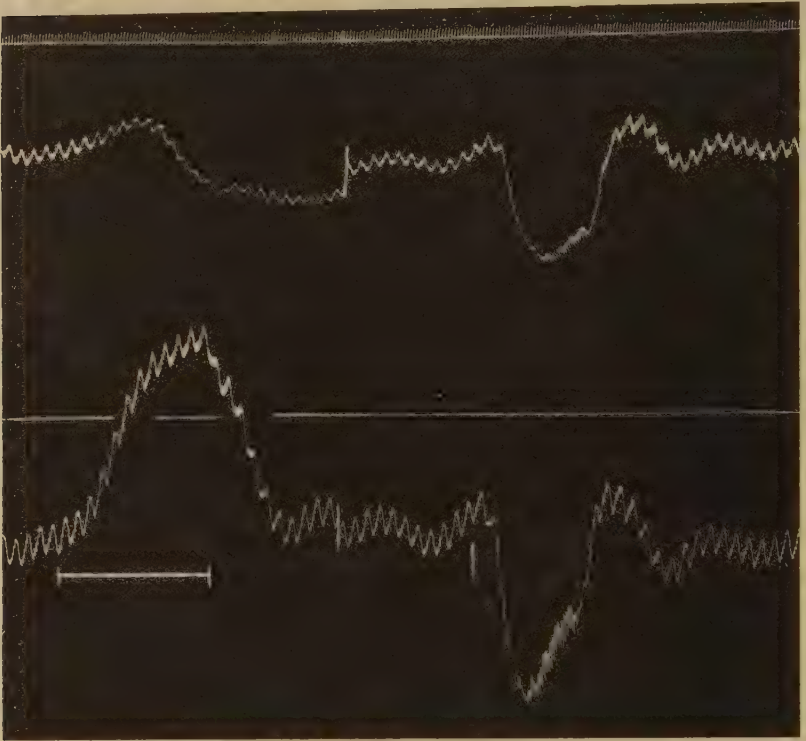


FIG. 57. — Chien de 8 K^{os}, anesthésié par le chloralose (12 centigr. par kilogr.), ayant subi la bivotomie et soumis à la respiration artificielle. 1^o Temps par secondes; 2^o volume du rein enregistré par l'oncographe; 3^o pression carotidienne. Repère de la pression à 20 cm. de Hg. Entre les deux premiers traits, on a pratiqué l'occlusion de la carotide; au troisième trait, injection intraveineuse de 1 milligr. d'acétylcholine. (Tracé réduit au 1/2.)

la pression artérielle, elle ne modifia plus la pression bien qu'on l'ait prolongée davantage quand l'animal eut été soumis à l'action de 14 milligr. de chlorhydrate d'ibogaïne par kilogramme.

ACTION SUR LES EFFETS HYPOTENSEURS DE L'ACÉTYLCHOLINE. —
Les figures 57 et 58 montrent que l'ibogaïne, dans notre expé-

rience, n'a pas modifié de façon marquée les effets hypotenseurs de l'acétylcholine (³). Si l'hypotension semble moins forte après administration d'ibogaïne, on peut penser que cela tient à ce que la pression artérielle se trouvait déjà fortement abaissée par cet alcaloïde.

ACTION SUR LE PNEUMOGASTRIQUE. — L'action du chlorhydrate d'ibogaïne sur l'excitabilité électrique du pneumogastrique paraît extrêmement peu marquée. Notre figure 55 prouve que, chez un chien qui a été soumis à l'action de 12 milligr. de cette substance

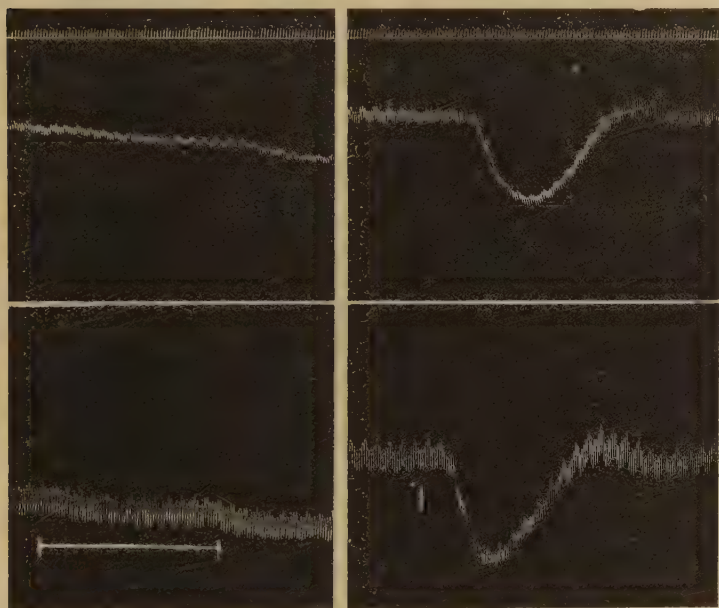


FIG. 58 (suite de la figure 57). — Entre la figure 57 et la figure 58, l'animal a reçu dans les veines, 16, puis 32, puis 64 milligr. de chlorhydrate d'ibogaïne. Entre les deux premiers traits, on a pratiqué l'occlusion de la carotide; au troisième trait, injection intraveineuse de 1 milligr. d'acétylcholine. (Tracé réduit au 1/2.)

par kilogramme, la faradisation du bout périphérique du pneumogastrique droit conserve ses effets cardio-inhibiteurs initiaux.

3. Rappelons que M^{lle} I. SÉRO a trouvé qu'après injection d'un extrait d'Iboga, l'hypotension acétylcholinique semblait plus prolongée et que l'hypotension était plus durable par injection simultanée d'acétylcholine et d'Iboga. Il est possible que l'extrait total de racines d'Iboga et l'ibogaïne n'aient pas, sous ce rapport, une action identique.

La comparaison de la figure de gauche, qui montre les effets de cette faradisation chez l'animal normal et de la figure de droite qui correspond aux effets de cette même faradisation après que

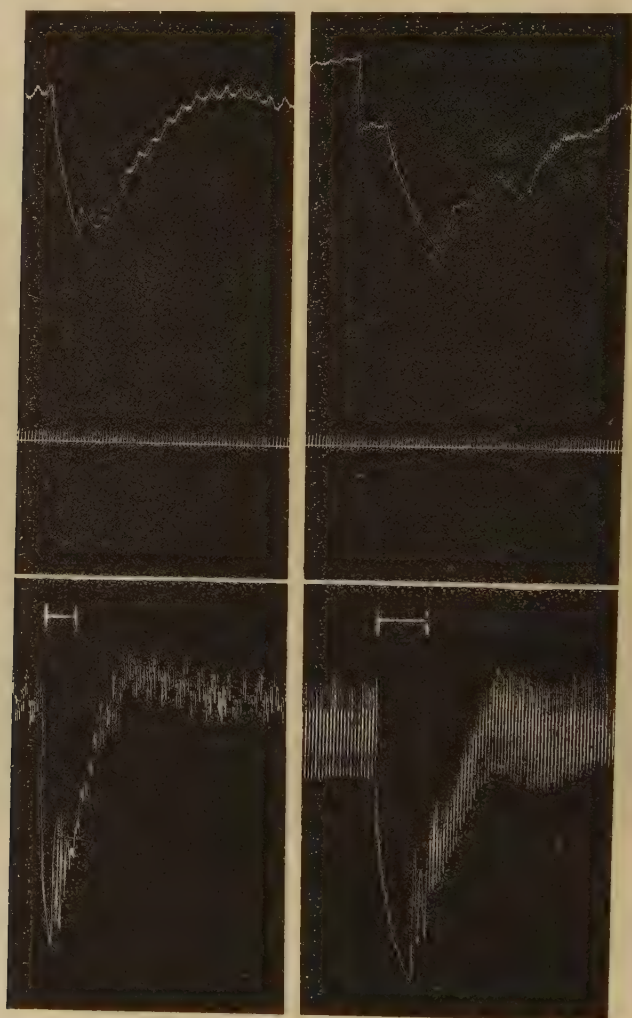


FIG. 59. — Chien de 10 K^{os}, anesthésié par le chloralose, bivagotomisé et soumis à la respiration artificielle. 1° Volume du rein enregistré par l'oncographe; 2° temps par secondes; 3° pression carotidienne. Repère de la pression à 20 cm. de Hg. Entre les traits, on a pratiqué la faradisation du bout périphérique du pneumogastrique droit. Entre le tracé de gauche et celui de droite, l'animal a reçu dans les veines deux injections successives, de chacune 60 milligr. de chlorhydrate d'ibogaïne. (Tracé réduit au 1/3 environ.)

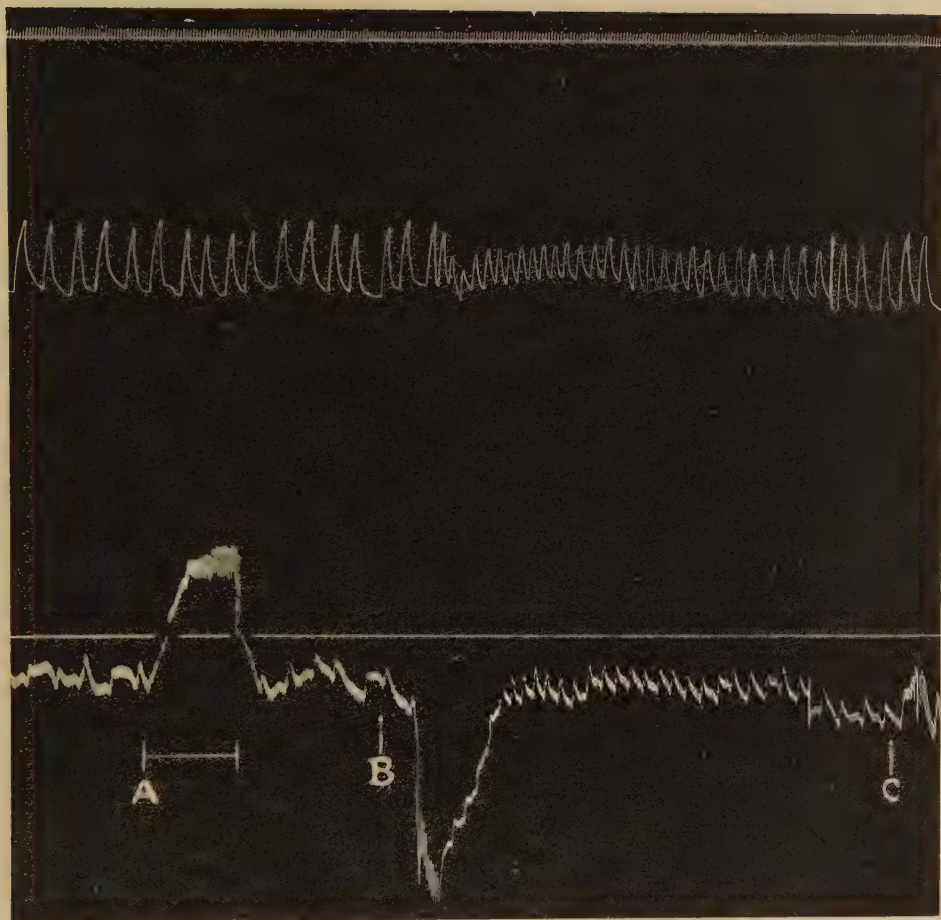
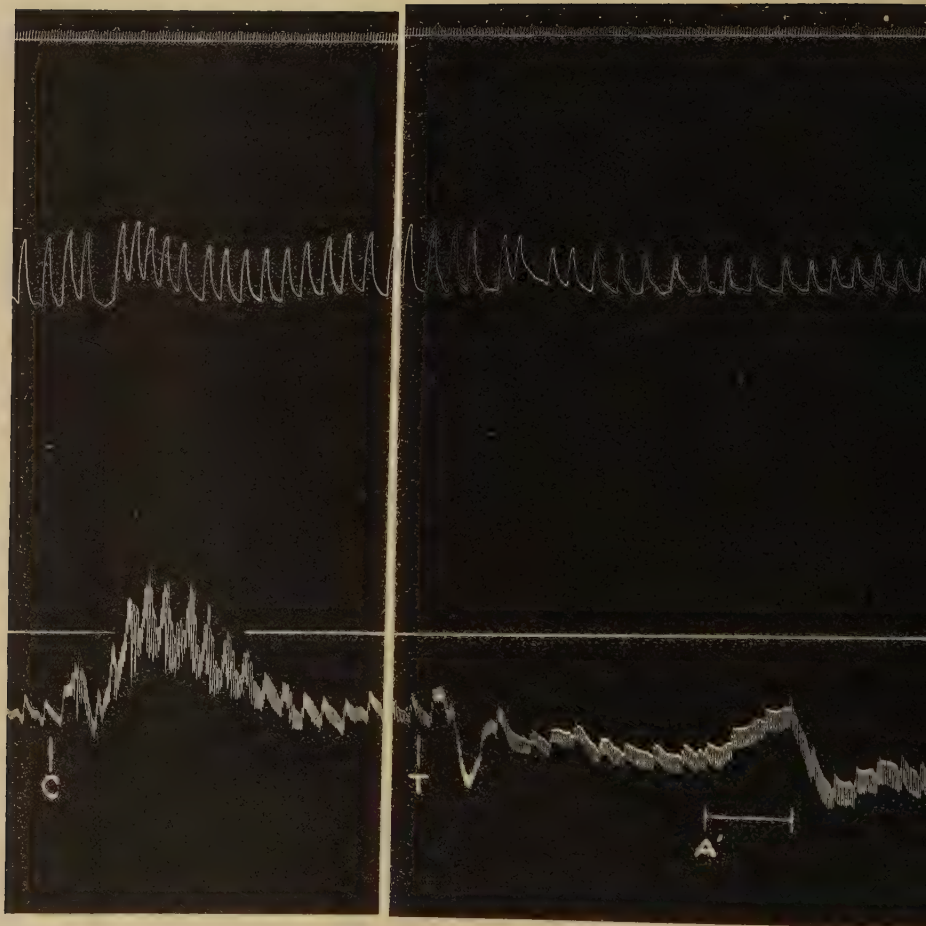
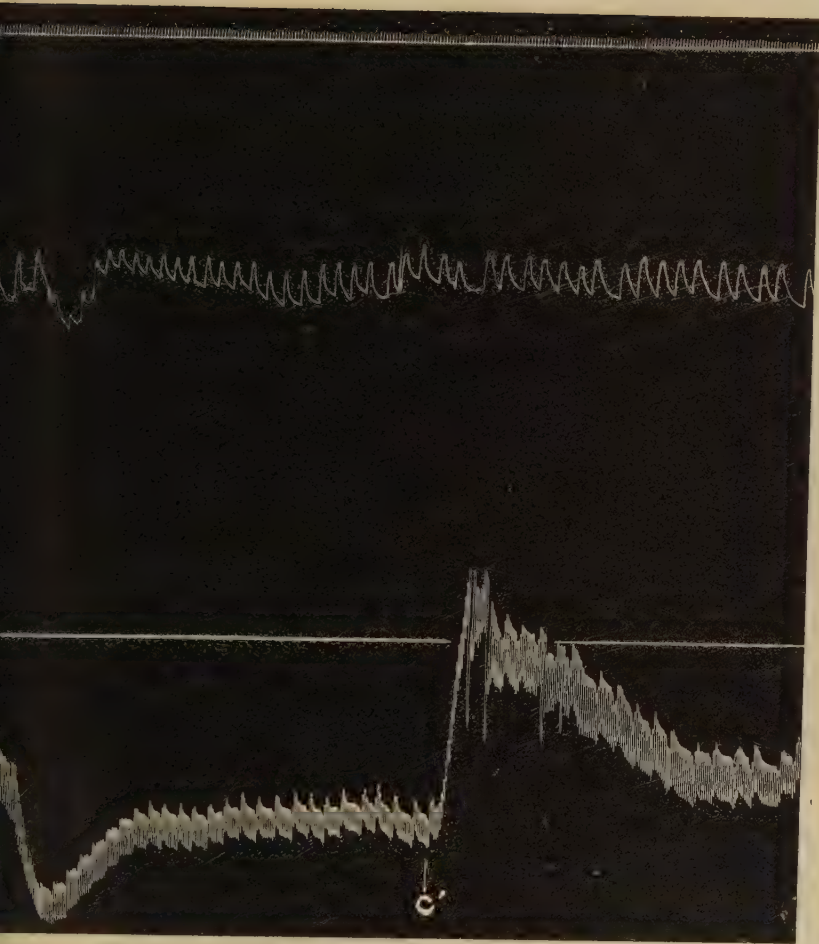


FIG. 60. -- Chien de 7 K^o, anesthésié par le chloralose (12 centigr. par kilogr.). 1^o Temps par trait (B), injection intraveineuse de 1 milligr. d'acétylcholine; au quatrième trait (C), entre le sixième et le septième trait (A'), on a pratiqué l'occlusion de la carotide; au huitièm



emps par secondes; 2° respiration; 3° pression carotidienne. Repère de la pression à 20 cm. de
 ait (C), injection intraveineuse de 0 milligr. 006 d'adrénaline; au cinquième trait (T), inje
 au huitième trait (B'), injection intraveineuse de 1 milligr. d'acétylcholine; au neuvième trait (C

L'Iboga (1944).



Les deux premiers traits (A), on a pratiqué l'occlusion de la carotide; au troisième trait (B), on a pratiqué l'injection intraveineuse de 56 milligr. de tabernanthine salifiée par l'acide chlorhydrique dilué, et au quatrième trait (C), on a pratiqué l'injection intraveineuse de 0 milligr. 006 d'adrénaline.

6
2
a

l'animal a reçu une dose totale de 12 milligr. de chlorhydrate d'ibogaïne par kilogramme, ne montre aucune différence marquée entre ceux-ci et ceux-là.

II. Effets de la tabernanthine. — Le second alcaloïde cristallisé que nous avons isolé du *Tabernanthe Iboga* a été étudié au point de vue pharmacologique. Il était très intéressant de

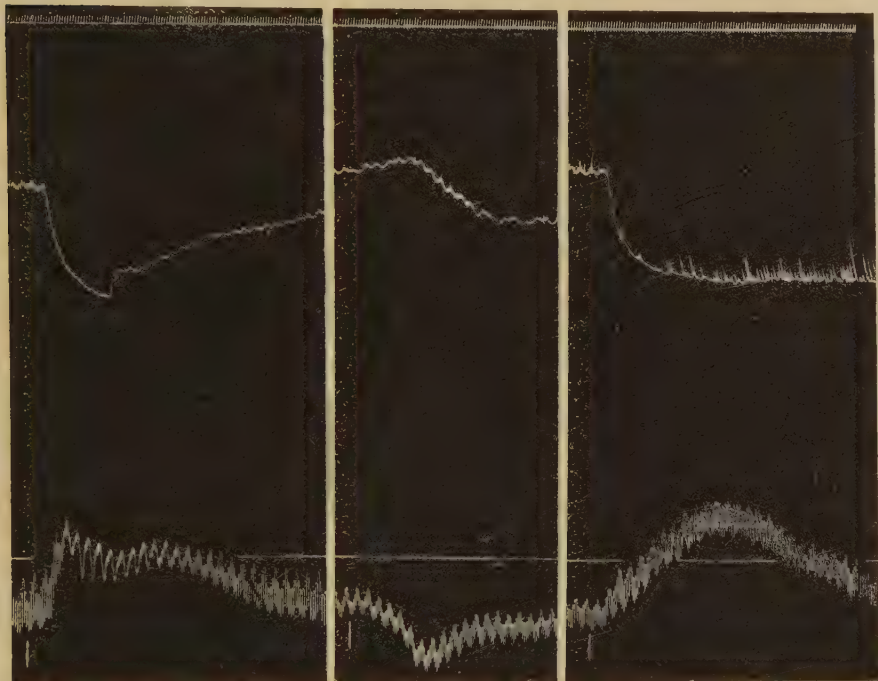


FIG. 61. — Chienne de 8 K^{cs}, anesthésiée par 12 centigr. de chloralose par kilogr., bivagotomisée et soumise à la respiration artificielle. 1° Temps par secondes; 2° volume du rein enregistré par l'oncographe; 3° pression carotidienne. Repère de la pression à 20 cm. de Hg. On a injecté dans les veines, au premier et au troisième trait, 0 milligr. 007 d'adrénaline; au deuxième trait, 32 milligr. de tabernanthine salifiée par l'acide chlorhydrique dilué. (Tracé 2/5 environ de grandeur naturelle.)

savoir s'il agissait comme l'ibogaïne ou si son action était, au contraire, différent de celle de ce dernier. Malheureusement nous ne disposions que d'une petite quantité de tabernanthine et nous n'avons pu lui consacrer que deux expériences.

Dans une première expérience nous avons fait agir la taber-

nanthine chez un chien respirant spontanément dont on enregistrait simultanément les contractions respiratoires et les variations de la pression carotidienne.

Au début de l'expérience l'occlusion carotidienne (A) élève la pression artérielle de 66 mm. de Hg. ; l'acétylcholine, à la dose de 1 milligr. (B), l'abaisse de 114 mm. de Hg. ; l'adrénaline, à la dose de 0 milligr.,006 (C), la hausse de 66 mm. de Hg. (fig. 60).

Nous injectons alors (T) une dose de 8 milligr. de tabernanthine par kilogramme et nous constatons, d'une part, que la respiration diminue nettement de fréquence et d'amplitude ; d'autre part, que la pression carotidienne s'abaisse assez fortement, se relève rapidement, mais se maintient cependant assez longtemps au-dessous de son niveau original. L'occlusion carotidienne (A') pratiquée à ce moment n'élève plus la pression artérielle que de 26 mm. de Hg. L'acétylcholine (B') produit une hypotension de 88 mm. de Hg., hypotension qui est un peu plus faible que celle qu'on enregistrait avant l'administration de tabernanthine, mais alors qu'à ce moment la pression se relevait très rapidement et se retrouvait en très peu de temps à son niveau initial, après cette administration la pression ne remonte plus que lentement et reste longtemps au-dessous de son niveau original. Quant à l'adrénaline (C'), elle provoque une hypertension de 120 mm. de Hg., c'est-à-dire une hypertension qui est presque le double de celle qu'on avait obtenue au début de l'expérience (fig. 60).

Il résulte donc de cette première expérience que, tout comme l'ibogaïne, la tabernanthine :

1° Diminue à dose suffisante la fréquence et l'amplitude respiratoires ;

2° Provoque de l'hypotension ;

3° Diminue beaucoup l'excitabilité des sinus carotidiens ;

4° Augmente beaucoup l'hypertension produite par l'adrénaline. En outre, elle semble prolonger l'action hypotensive de l'acétylcholine. La même expérience faite avec l'ibogaïne n'avait pas montré d'action nette de cet alcaloïde sur les effets de l'acétylcholine.

Dans une deuxième expérience nous avons injecté la tabernanthine à un chien soumis à la respiration artificielle après avoir subi la section de ses deux pneumogastriques. Cette expérience nous a permis de constater que, dans ces conditions physiologiques, la tabernanthine se montre encore hypotensive et qu'elle augmente fortement l'hypertension adrénalinique qui passe de 36 mm. de Hg. à 66 mm. de Hg., ainsi que la vaso-constriction rénale que l'adrénaline provoque. Quant aux modifications du volume du rein provoquées par la tabernanthine, de même que celles que provoque l'ibogaïne, elles sont de même sens que celles de la pression artérielle ; on ne peut donc en tirer aucune conclu-

sion sur le mécanisme de l'action hypotensive de la tabernanthine (fig. 61).

III. Effets des alcaloïdes totaux des racines d'Iboga. —

Nous avons utilisé une solution de chlorhydrates d'alcaloïdes totaux (*) dans le sérum physiologique.

Nos expériences nous ont montré que ces alcaloïdes totaux agissent tout à fait comme l'ibogaïne :

1° Ils provoquent une faible hypotension à la dose de 2 milligr. par kilogramme, une très forte hypotension à celle de 8 milligr. par kilogramme ;

2° Ils ralentissent la respiration, faiblement à la dose de 2 milligr. par kilogramme, de façon très marquée à celle de 8 milligr. par kilogramme ;

3° A la dose de 8 milligr. par kilogramme ils augmentent très fortement l'hypertension provoquée par l'adrénaline et diminuent de façon très marquée la hausse de pression produite par l'occlusion des carotides (fig. 62 et 63).

IV. Effets de l'extrait aqueux de racines de *Tabernanthe*

Iboga H. Bn (*) [échantillons récoltés par le Pharmacien Colonel LAFFITTE]. — La décoction de racines de *Tabernanthe Iboga* produit les mêmes phénomènes essentiels que l'ibogaïne, à savoir :

1° De l'hypotension, mais alors qu'avec l'ibogaïne l'hypotension s'accompagne d'une diminution passive du volume du rein, avec l'extrait on enregistre une vaso-constriction rénale initiale qui coïncide souvent avec une hausse momentanée de la pression artérielle (fig. 64).

2° L'augmentation de l'action hypertensive de l'adrénaline, qui passe de 56 mm. de Hg. à 87 mm. de Hg. (fig. 65).

V. Effets de l'extrait aqueux de péricarpes de *Tabernanthe Iboga*. —

La décoction aqueuse au 1/8 de péricarpes d'Iboga ne paraît pas être très active physiologiquement. C'est ainsi que chez un chien de 8 K^{os} on a pu injecter 34 cm³ de cette décoction sans observer autre chose qu'une légère augmentation

4. Ceux-ci ont été préparés par précipitation au moyen d'un courant de gaz chlorhydrique sec d'une solution éthérée d'alcaloïdes totaux (voir partie chimique, p. 81).

5. Rappelons que, comme nous l'avons dit à propos des Travaux antérieurs, RAYMOND-HAMET a étudié l'action physiologique d'un extrait alcoolique de tiges et d'un décocté aqueux de feuilles d'Iboga ; le premier s'est montré moins actif physiologiquement que les racines ; le deuxième, par contre, plus actif.

RAYMOND-HAMET. L'Iboga, drogue défatigante mal connue. *Bull. Acad. Médecine*, 1941, 124, p. 243-255.

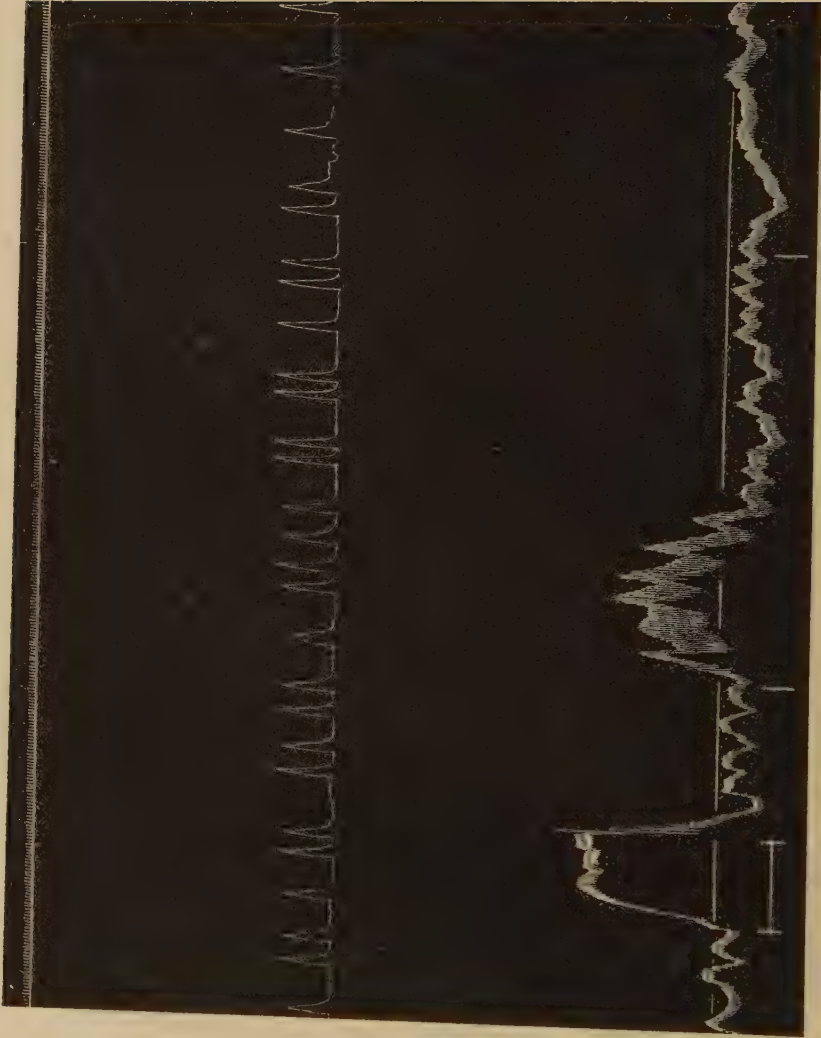


FIG. 62. — Chien de 6 K^{os} 600, anesthésié par injection de 12 centigr. de chloralose par kilogr. 1° Temps par secondes ; 2° respiration ; 3° pression carotidienne. Repère de la pression à 20 cm. de Hg. Entre les deux traits verticaux, on a pratiqué l'occlusion carotidienne. Injections intraveineuses, au premier trait vertical, de 0 milligr. 01 d'adrenaline ; au deuxième trait vertical, de 13 milligr. 2 de chlorhydrates des alcaloïdes totaux

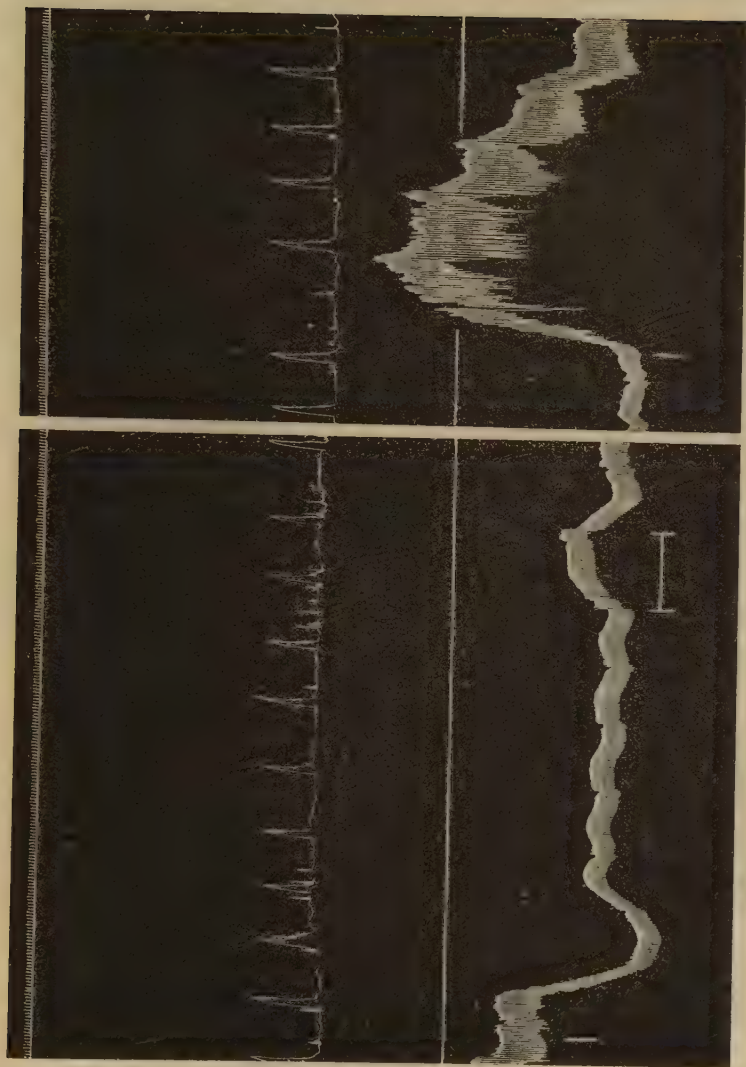


FIG. 63 (suite de la figure 62). — Au premier trait vertical, injection intraveineuse de 52 milligr. 8 de chlorhydrates des alcaloïdes totaux. Entre les deux traits verticaux, occlusion carotidienne; au deuxième trait vertical, injection intraveineuse de 0 milligr. 10 d'adrénaline. Entre la figure 62 et la figure 63, le chien a reçu une injection intraveineuse de 26 milligr. 4 de chlorhydrates des alcaloïdes totaux.

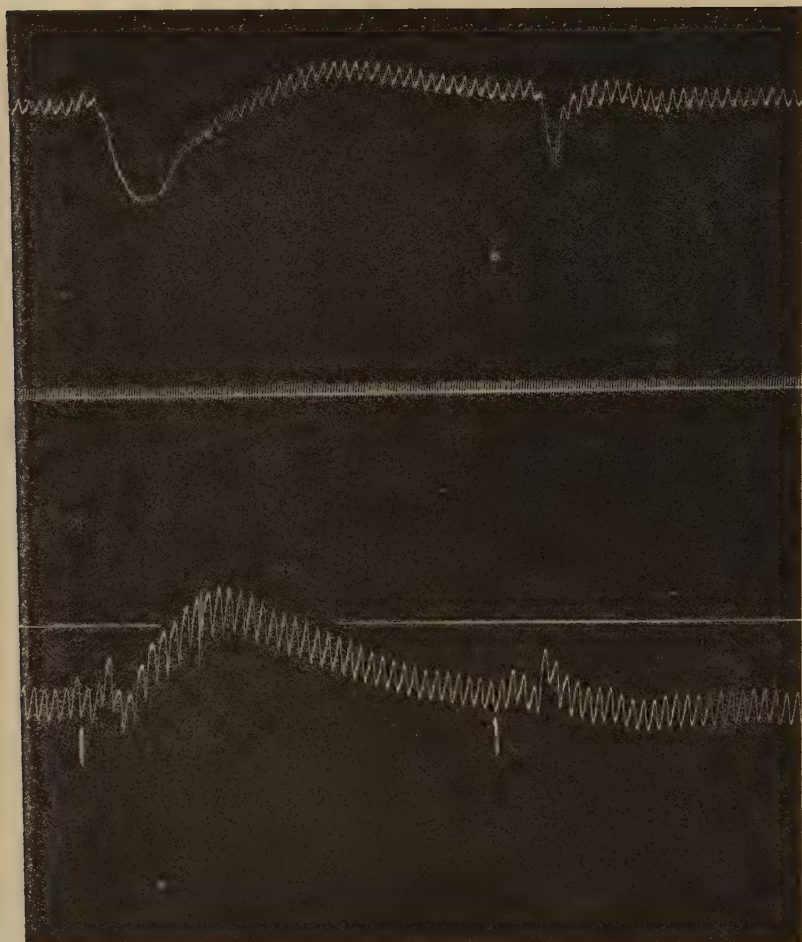


FIG. 64. — Chien de 10 K^o, anesthésié par le chloralose (12 centigr. par kilogr.), bivaotomisé et soumis à la respiration artificielle. 1^o Volume du rein, enregistré par l'oncographe; 2^o temps par secondes; 3^o pression carotidienne. Repère de la pression à 20 cm. de Hg. On a injecté dans les veines, au premier trait, 0 milligr. 010 d'adrénaline; au deuxième trait, 5 cm³ de décoction aqueuse au 1/8 de racines de *Tabernanthe Iboga*. (Tracé réduit au 1/2).

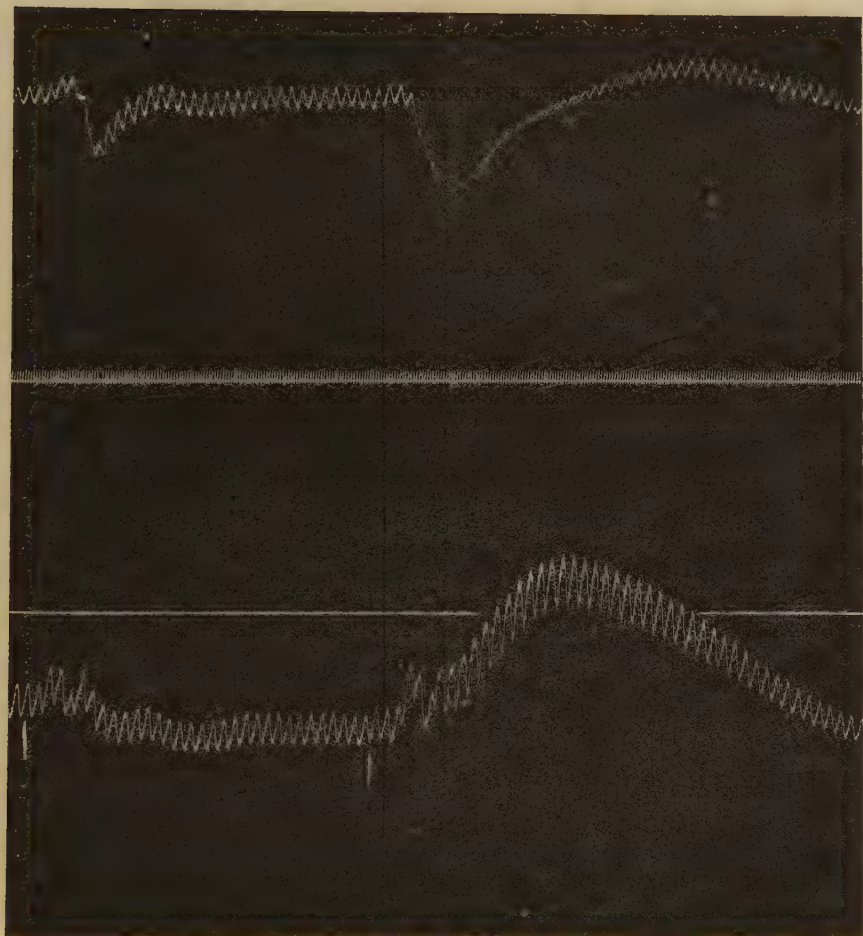


FIG. 65 (suite de la figure 64). — Injections intraveineuses; au premier trait, de 10 cm³ de décoction aqueuse au 1/8 de racines de *Tabernanthe Iboga*; au deuxième trait, de 0 milligr. 010 d'adrénaline. (Tracé réduit au 1/2.)

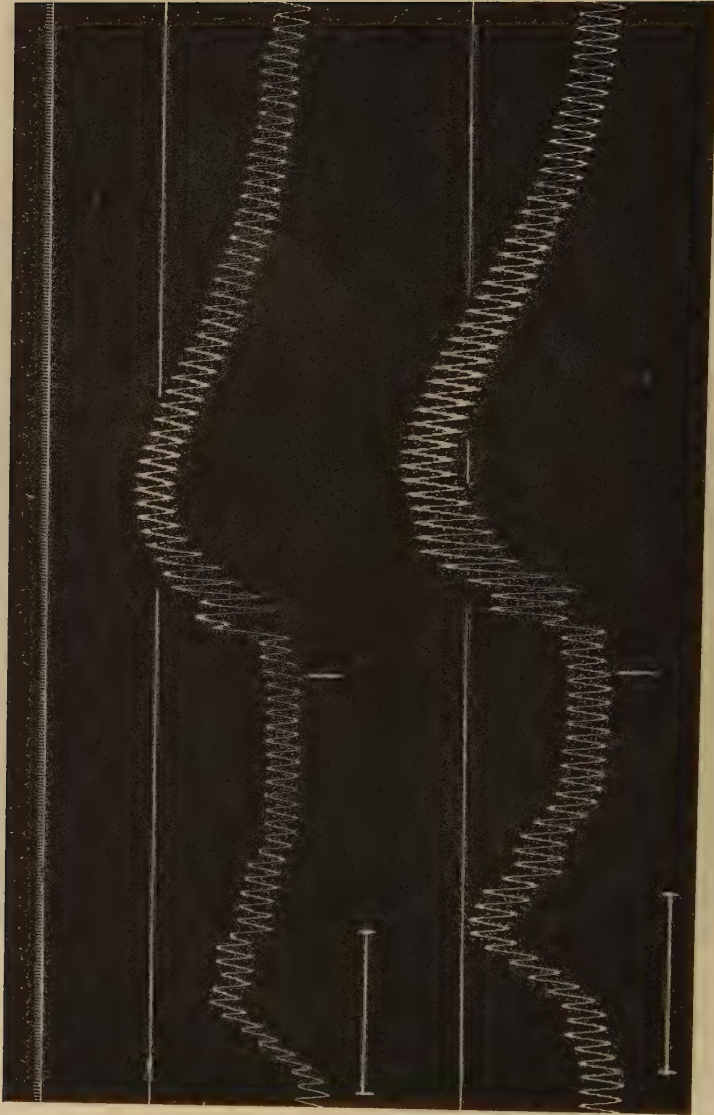


Fig. 66. — Chien de 8 K^o, anesthésié par le chloralose (12 milligr. par kilogr.), bivotomisé et soumis à la respiration artificielle. 1^o Temps par secondes; 2^o et 3^o pression carotidienne. Repère de la pression à 20 cm. de Hg. En haut et en bas, entre les deux premiers traits, on a pratiqué l'occlusion de la carotide; au troisième trait, injection intraveineuse de 0 milligr. 004 d'adrénaline. Entre le tracé supérieur et le tracé inférieur, l'animal a reçu dans les veines 2 cm³, puis 8 cm³, enfin 24 cm³ de décoction aqueuse au 1/8 de fruits de *Tabernanthe Iboga*. (1 tracé réduit au 1/2.)

de l'hypertension produite par l'adrénaline qui est passée de 72 à 92 mm. de Hg. L'effet hypertenseur de l'occlusion caroti-

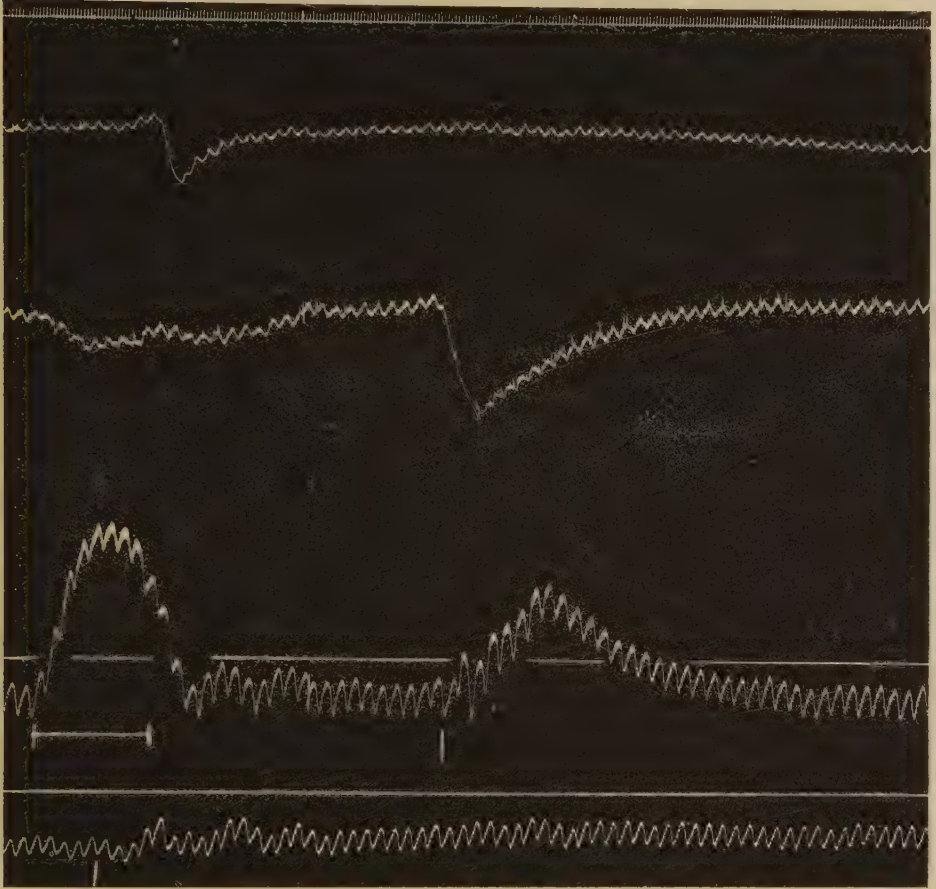


FIG. 67. — Chien de 10 K^{os}, anesthésié par le chloralose (12 centigr. par kilogr.), bivotomisé et soumis à la respiration artificielle. 1^o Temps par secondes, 2^o et 3^o volume du rein, enregistré par l'oncographe; 4^o et 5^o pression carotidienne. Repères de la pression à 20 cm. de Hg. En haut, entre les deux premiers traits, on a pratiqué l'occlusion de la carotide; au troisième trait, injection intraveineuse de 0 milligr. 006 d'adrénaline; en bas, au premier trait, injection intraveineuse de 20 cm³ de décoction aqueuse au 1/8 de graines de *Tabernanthe Iboga*. (Tracé réduit au 1/2).

dienne n'a pas été diminué et a même subi une légère augmentation (fig. 66).

VI. Effets de l'extrait aqueux de graines de *Tabernanthe Iboga*. — La décoction aqueuse au 1/8 de graines de *Tabernanthe Iboga* paraît avoir une action un peu différente de celle des racines de cette plante. L'injection d'une dose même forte de cette décoction (20 cm³ pour un chien de 10 K^{os}) ne s'est nullement montrée hypotensive; elle a élevé légèrement mais durement

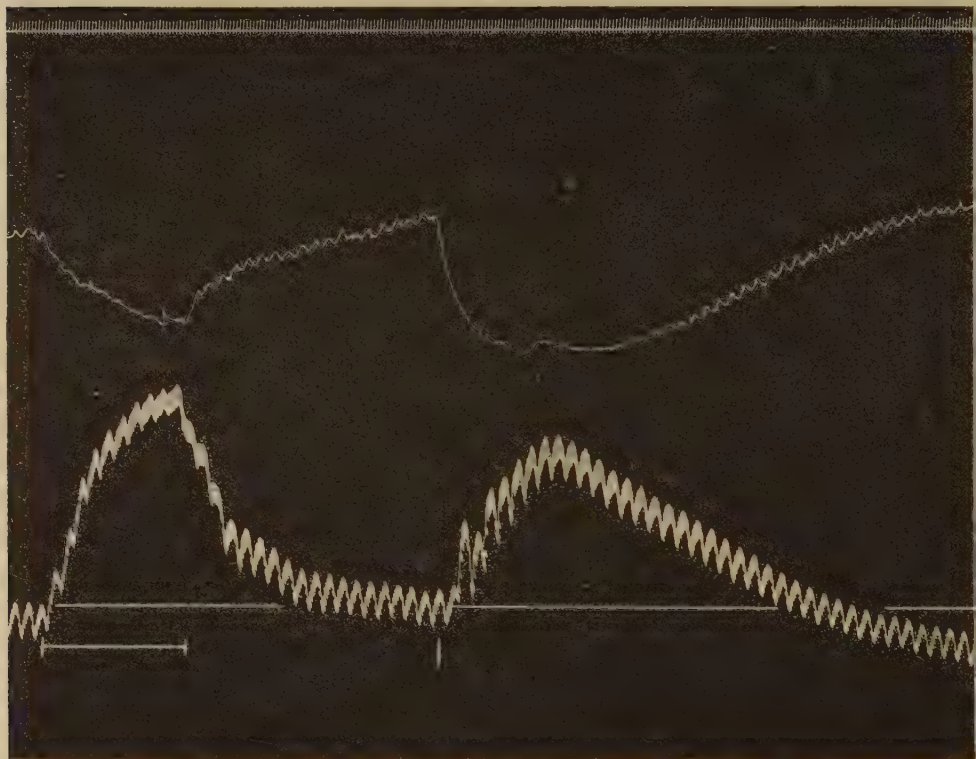


FIG. 68 (suite de la figure 67). — Entre les deux premiers traits, on a pratiqué l'occlusion de la carotide; au troisième trait, injection intraveineuse de 0 milligr. 006 d'adrénaline. (Tracé réduit au 1/2.)

blement la pression artérielle et a provoqué une vaso-constriction rénale bien marquée. L'hypertension provoquée par l'adrénaline est élevée aussi par cet extrait et passe de 54 à 82 mm. de Hg.; la vaso-constriction rénale produite par l'adrénaline est, elle aussi, augmentée et nettement prolongée. Mais l'hypertension produite par l'occlusion carotidienne, au lieu d'être diminuée

comme c'est le cas avec l'ibogaïne et avec l'extrait de racines d'Iboga, subit une hausse très marquée puisqu'elle passe de 86 mm. de Hg. à 116 mm. de Hg., et cette hausse s'accompagne d'un renforcement marqué de la vaso-constriction rénale que produit ladite occlusion (fig. 67 et 68).

Conclusions de l'étude pharmacologique.

Quelles conclusions pouvons-nous tirer des résultats de nos expériences pharmacologiques sur l'ibogaïne, la tabernanthine et les préparations des diverses parties de la drogue ?

Il apparaît tout d'abord que les différentes parties de la plante agissent dans le même sens ; seules, les graines, du moins dans le petit nombre d'expériences que nous avons pu faire, paraissent avoir une action un peu spéciale.

De même, les préparations totales de la drogue, les alcaloïdes totaux, les alcaloïdes cristallisés, ont des effets qualitativement identiques. Pour la tabernanthine dont nous avons étudié les propriétés physiologiques, nous lui avons trouvé la même action que l'ibogaïne. Les deux alcaloïdes cristallisés de l'Iboga paraissent donc réaliser une synergie et contribuer, l'un et l'autre, à l'activité totale de la drogue.

Un problème se posait et continue de se poser. Si certains échantillons envoyés en France sous la dénomination de *Tabernanthe Mannii* ont montré la même activité physiologique que le véritable *Tabernanthe Iboga* de BAILLON, on ignore encore l'action des autres *Tabernanthe* qui diffèrent botaniquement de ces espèces, et si leur substitution au véritable *Tabernanthe Iboga* est possible. Ce sont des questions que l'absence de matériel ne nous a pas permis de résoudre.

Mais ce qu'il importait avant tout de connaître, c'est le mode d'action réel de l'Iboga, ce sont les mécanismes qui sont mis en jeu pour l'obtention de l'effet tonique de la drogue, effet que les dires des indigènes et l'expérience des Européens font tenir pour indubitable. Les auteurs qui avaient les premiers étudié la physiologie de l'Iboga et de son alcaloïde principal n'avaient pu s'expliquer leur effet. Seul LAMBERT avait pensé que si l'ibogaïne avait quelques caractères communs avec la cocaïne, peut-être l'Iboga se rapprochait-il de la Coca, Coca et cocaïne étant tenues par lui comme d'action différente.

Depuis lors, deux théories ont été émises pour expliquer l'action essentielle de l'Iboga et de son alcaloïde principal. L'une de ces théories a été émise par RAYMOND-HAMET qui, ayant découvert que l'Iboga et l'ibogaïne augmentent l'action hypertensive et les effets vaso-constricteurs rénaux de l'adrénaline, a pensé que la drogue et son alcaloïde sont des *sympathicosthéniques*, c'est-

à-dire des médicaments qui rendent le système nerveux sympathique plus sensible à ses excitants tant naturels qu'artificiels. L'homme qui a employé ces médicaments se trouve donc dans un état physiologique qui le rend moins vulnérable à la fatigue, d'où la facilité à exécuter un travail physique inaccoutumé et excessif, à se maintenir pendant les heures de la nuit dans un état de veille, en un mot à produire une plus grande dépense physique sans en ressentir la fatigue.

Une seconde théorie a été émise par D. VINCENT et M^{me} I. SÉRO. Pour ces auteurs, l'Iboga inhibe la cholinestérase qui détruit au fur et à mesure de sa production l'acétylcholine dont on connaît le rôle dans le fonctionnement du système neuro-musculaire. Il en résulterait donc, tout au moins aux doses faibles, une action tonique sur le système neuro-musculaire. Cette hypothèse permettrait ainsi d'expliquer l'action tonique indéniable de l'Iboga.

Quelle est de ces théories celle qui rend le mieux compte des faits observés ? Ce qu'on peut affirmer, c'est que l'action sympathicosthénique de l'Iboga et de l'ibogaïne a été confirmée et par M^{me} SÉRO et par nos expériences personnelles. On peut donc la considérer comme indiscutable. S'y ajoute-t-il une action anticholinestérasiqne, nous n'avons pu malheureusement nous en assurer. Nous regrettons en particulier de n'avoir pu effectuer des mesures de chronaxies sur des préparations neuro-musculaires, avant et après action de l'Iboga. Si de nouvelles expériences viennent étayer l'hypothèse de D. VINCENT et M^{me} SÉRO, l'Iboga agirait sur la fatigue par un double processus, ce qui expliquerait l'intensité indéniable de son action. Il n'en est pas moins vrai que les effets de l'Iboga sont complexes et qu'il subsiste encore quelques inconnues sur le mécanisme interne de son action.

CONCLUSIONS

Notre travail avait pour but de rassembler les différentes connaissances acquises jusqu'à ce jour sur l'Iboga et de les compléter par des recherches personnelles au triple point de vue botanique, chimique et pharmacodynamique.

Dans la première partie de notre travail nous avons cherché non pas à résoudre la question des origines botaniques de la drogue Iboga, ce qui était impossible dans les circonstances actuelles, mais à poser ce problème d'une manière plus précise et, dans la mesure du possible, à le simplifier.

Après un bref rappel de la classification des Apocynacées, nous avons rapporté les travaux de H. BAILLON, créateur du genre *Tabernanthe* et de sa première espèce, *Tabernanthe Iboga*, et ceux de O. STAPF qui a décrit quatre autres espèces de *Tabernanthe*.

De l'étude de leurs diagnoses et de l'examen attentif de différents herbiers, nous croyons pouvoir conclure que certaines des espèces de STAPF sont peu différentes et ne constituent peut-être que des variétés du *Tabernanthe Iboga* H. Bn., tel le *Tabernanthe tenuiflora*, variété à fleurs jaunes, et sans doute aussi le *Tabernanthe Mannii*.

D'autre part, d'après des coloniaux avertis des choses de la Botanique, il existerait au moins un autre *Tabernanthe* que le *Tabernanthe Iboga* H. Bn., de taille plus élevée, à feuilles sessiles, et différant également par la forme de ses fruits. On peut le rapprocher du *Tabernanthe subsessilis* de STAPF.

L'examen histologique de nombreux échantillons de *Tabernanthe*, les uns sûrement attribuables au *Tabernanthe Iboga* H. Bn., les autres d'une origine botanique plus incertaine, a montré que la structure anatomique est très semblable d'un échantillon à l'autre et ne peut donc permettre de différencier les espèces. Enfin, des coupes ont été pratiquées sur des échantillons de deux falsifications de l'Iboga appartenant également à la famille des Apocynacées : *Rauwolfia monbasiana* Stapf, et *Pterotaberna inconspicua* Stapf. Elles ont montré des différences anatomiques assez nettes, permettant de les distinguer de l'Iboga vrai.

Au point de vue chimique nos principales investigations ont porté sur des racines d'Iboga de différentes provenances (A. E. F.: Gabon, Moyen Congo).

Nous avons recherché, parmi de nombreux procédés d'extraction, ceux qui donnent les meilleurs rendements et permettent d'obtenir les alcaloïdes avec le minimum d'altération.

Le taux d'alcaloïdes des différents lots de racines d'Iboga examinés variait de 1 à 2,6 % et atteignait 5 à 6 % pour les écorces seules, séparées par grattage.

Nous nous sommes ensuite efforcé de fractionner les alcaloïdes totaux en mettant à profit leur différence de solubilité dans l'alcool. Nous avons ainsi séparé l'ibogaïne cristallisée de DYBOWSKI et LANDRIN dans une proportion représentant, suivant les échantillons, 10 à 30 % des alcaloïdes totaux. L'ibogaïne a été soumise à des cristallisations successives dans l'alcool, jusqu'à obtention d'un corps de propriétés constantes: P. F. instantané = 152-153°; $[\alpha]_D = -53^\circ$ (sol. à 1 % dans l'alcool à 95°), ce dernier chiffre légèrement supérieur à celui donné jusqu'ici par différents auteurs. L'ibogaïne ainsi définie a été soumise à l'analyse élémentaire en vue de la détermination de sa formule moléculaire. Les résultats obtenus conduisent à proposer, pour cet alcaloïde, une formule brute en $C_{20}H_{26}N_2O$ différant légèrement d'une de celles récemment données par RAYMOND-HAMET ($C_{19}H_{24}N_2O$ ou $C_{19}H_{26}N_2O$).

L'ibogaïne présente les réactions colorées de l'indol et se comporte comme un composé non saturé; l'unique atome d'oxygène de sa molécule fait partie d'un groupement méthoxylé. Bien qu'elle renferme deux atomes d'azote, c'est un alcaloïde monobasique fortement alcalin vis-à-vis des réactifs colorés.

Un certain nombre de sels bien cristallisés d'ibogaïne ont été préparés et étudiés: chlorhydrate, bromhydrate, iodhydrate, sulfate, picrate qui, à l'exception du premier, n'avaient jusqu'alors été obtenus qu'à l'état amorphe.

D'autre part, des eaux mères de cristallisation de l'ibogaïne, nous avons isolé un deuxième alcaloïde cristallisé, en aiguilles ou en lamelles, de P. F. (instantané) 209°. Par la suite, nous l'avons séparé plus facilement de l'ibogaïne grâce à la plus grande solubilité de son chlorhydrate dans le chloroforme. Cet alcaloïde semble exister en faible quantité dans la drogue (nous l'avons isolé dans la proportion de 1 % des alcaloïdes totaux). Ses solubilités sont très voisines de celles de l'ibogaïne. Il présente également les réactions du noyau indol, se comporte comme un composé non saturé et renferme dans sa molécule un groupement méthoxylé. Certaines de ses réactions colorées le différencient nettement de l'ibogaïne, en particulier celles qu'il donne avec les réactifs de WASICKY et de BRISSEMORET.

Les résultats de l'analyse élémentaire conduisent à penser qu'il s'agit, non d'un isomère de l'ibogaïne, mais d'un composé de constitution très voisine ($C_{21}H_{28}N_2O$).

D'autre part, les spectres d'absorption ultra-violet de ces deux substances sont différents : l'ibogaïne présente un maximum à 2.950 Å et un minimum à 2.575 Å, le deuxième alcaloïde présente deux maxima à 2.700 et 3.000 Å et deux minima à 2.575 et 2.800 Å.

Nous n'avons trouvé, jusqu'ici, dans les tables et répertoires classiques, aucun alcaloïde déjà décrit qui corresponde à la formule et aux propriétés de notre deuxième alcaloïde, mais nous pensons qu'il est à rapprocher de la substance cristallisée (P. F. 206-207°) signalée par HALLER et HECKEL en 1901 dans les tiges d'Iboga, et qui n'avait pas été étudiée plus avant par ces auteurs. Nous proposons de lui donner le nom de *tabernanthine*.

À côté de ces alcaloïdes cristallisés, nous avons retiré des racines d'Iboga une forte proportion d'alcaloïdes amorphes plus ou moins résinifiés, dont les solutions dans l'alcool, le chloroforme, l'éther, etc., sont douées de fluorescence ; celle-ci semble due à un alcaloïde ou à un produit de décomposition d'alcaloïde.

D'autres essais ont porté sur les écorces des racines d'Iboga, en particulier sur la recherche d'un hétéroside par la méthode biochimique à l'émulsine dont le résultat a été négatif.

Des dosages d'alcaloïdes totaux dans les poudres d'écorces d'Iboga ont été effectués comparativement par différentes méthodes. Celle que nous avons adoptée utilise leur précipitation à l'état de silicotungstate et est applicable aux préparations galéniques de la drogue.

Enfin, les alcaloïdes ont été recherchés dans les différentes parties de la plante : écorces de tiges (1,95 %), feuilles (0,35 %), péricarpes (0,40 %), graines (1,08 %). Ils ont été obtenus en trop petite quantité pour nous permettre d'approfondir leur étude, et de déterminer s'il s'agissait des mêmes composés que ceux existant dans les racines.

Au point de vue pharmacodynamique, après avoir rappelé les travaux antérieurs sur l'Iboga et l'ibogaïne, nous avons déterminé, sur le cobaye, la toxicité du chlorhydrate d'ibogaïne cristallisé, des chlorhydrates totaux d'alcaloïdes et d'un extrait alcoolique de racines d'Iboga (titrant 15,50 % d'alcaloïdes totaux dosés par la méthode au silicotungstate). Les doses léthales (50 %) ont été respectivement de 82 milligrammes (chlorhydrate d'ibogaïne), 75 milligrammes (alcaloïdes totaux) et 55 centigrammes d'extrait (correspondant, d'après le dosage au silicotungstate, à 85 milligrammes d'alcaloïdes totaux).

Puis nous avons repris un certain nombre d'expériences sur les différentes actions physiologiques, chez le chien, de l'ibogaïne

cristallisée, en particulier son action sur la respiration, sur le rein, sur la pression. Les propriétés hypotensives des fortes doses d'ibogaïne paraissent dues à leur action vaso-dilatatrice. Nous l'avons mise en évidence, sur la patte du chien, par l'enregistrement du débit sanguin de la veine fémorale selon la méthode de SCHILF modifiée par RAYMOND-HAMET.

Nous avons comparé la tabernanthine à l'ibogaïne, ce qui nous a permis de conclure que, comme celle-ci :

1° Elle diminue l'amplitude et la fréquence des mouvements respiratoires;

2° Elle est hypotensive;

3° Elle diminue l'hypertension réflexe provoquée par l'occlusion des carotides;

4° Elle augmente beaucoup l'hypertension produite par l'adrénaline.

En outre, elle semble prolonger l'action hypotensive de l'acétylcholine.

Cet alcaloïde secondaire agit donc dans le même sens que l'ibogaïne. Il en est de même des chlorhydrates d'alcaloïdes totaux et de l'extrait aqueux des racines d'Iboga. L'extrait aqueux de péri-carpes s'est montré sans action nette, tandis que celui des graines qui, comme l'ibogaïne, renforce notablement l'action hypertensive de l'adrénaline, augmente par contre l'hypertension produite par l'occlusion carotidienne. Quant aux effets toniques de la drogue, leur explication est encore incomplète, d'autant plus que l'étude, chez l'animal, révèle des phénomènes très complexes. Deux théories ont été proposées, l'une faisant intervenir l'action sympathicosthénique de l'Iboga, sensibilisant l'organisme à ses excitants et en particulier à l'adrénaline (RAYMOND-HAMET), l'autre mettant en cause ses propriétés anticholinestérasiques prolongeant l'action de l'acétylcholine et améliorant le fonctionnement du système neuro-musculaire (D. VINCENT et M^{lle} I. SÉRO).

Nous espérons que d'autres recherches permettront d'élucider plus complètement le mécanisme d'action de cette drogue, que l'expérience des indigènes et même celle des Européens a révélé comme un tonique indiscutable.

Vu : *Le Président de la Thèse*,
EM. PERROT.

Vu : *Le Doyen de la Faculté*,
A. DAMIENS.

Vu et permis d'imprimer :
Le Recteur de l'Académie de Paris,
GILBERT GIDEL.

INDEX BIBLIOGRAPHIQUE

- AUBRY-LECOMTE. Notes sur quelques poisons de la côte occidentale d'Afrique, *Arch. Méd. navale*, 1864, **2**, p. 264-265.
- BAILLON (H.). Sur l'Obouété du Gabon. *Bull. mens. Soc. linnéenne de Paris*, 1869, **1**, p. 782-783.
- BAILLON (H.). *Histoire des Plantes*, Paris, 1891, **10**, p. 165-266.
- BENTHAM (G.) et HOOKER (J. D.) *Genera Plantarum*. Londini, 1873-1875, **II**, p. 681-728.
- BRAUN (J.) Botanischer Bericht über die Flora von Kamerun. *Mittheil. v. Forschungsreisenden u. Gelehrten aus d. deutschen Schutzgebieten*, 1889, **II**, p. 172.
- BRUSTIER (V.), VINCENT (D.) et SÉRO (M^{lle} I.). Sur le spectre d'absorption de l'ibogaïne. *C. R. Ac. Sc.*, 1943, **216**, p. 909-911.
- CANDOLLE (A. DE). Mémoire sur la famille des Apocynacées. *Ann. Sc. Nat. Bot.*, 1844, **1**, p. 235-263.
- CANDOLLE (A. DE). *Prodromus systematis naturalis regni vegetabilis*. Paris, 1844, **8**, 317-489.
- Catalogue des produits des colonies françaises. Exposition de Paris, 1867, p. 108.
- CLOMESNIL (DE), ex LANDRIN (A.). De l'Iboga et de l'ibogaïne. *Thèse Doct. Méd.*, Paris, 1905, p. 115.
- DEGER (E. C.). Allgemeine Untersuchung einer von den Indianern gegen Schlangengift und Malaria verwandten Pflanze. *Arch. der Pharm.*, 1937, **275**, p. 496-503.
- DUBOIS-POULSEN (A.). Action antitoxique de l'extrait sec de *Tabernanthe Manni* dans les névrites rétrobulbaires. *Soc. Ophtalmologie*, Paris, 20 avril 1940.
- DYBOWSKI (J.) et LANDRIN (E.). Sur l'Iboga, sur ses propriétés excitantes, sa composition et sur l'alcaloïde nouveau qu'il renferme. *C. R. Ac. Sc.*, 1901, **133**, p. 748-750.
- ENDLICHER (S.) *Genera Plantarum Vindobonæ*, 1836-1840, **I**, p. 577-586.
- FRIEDRICH (A.), traduit par LACOURT (A.). *La pratique de la microanalyse organique quantitative*, Paris (Dunod, édit.), 1939, p. 270.

- GILLET (R.-P. J.). *Catalogue des plantes du Jardin d'Essais de la Mission de Kisantu (Congo belge)*, Bruxelles, 1927, p. 87.
- GOUTAREL (R.) et BERTON (A.). Spectres d'absorption dans l'ultra-violet de solutions de yohimbine, de corynanthine, de corynanthéine et de certains de leurs dérivés. *C. R. Ac. Sc.*, 1943, **217**, p. 71-72.
- GRESHOFF (M.). Uebersicht der Alkaloïdhaltigen Apocynéen-Geschlechter in Niederländisch-Indien. *Ber. d. d. chem. Gesell.*, 1890, **23**, p. 3542-3543.
- GUILLAUMIN (A.). Le Café et ses succédanés. *Revue Scientifique*, 1941, **79**, p. 586-588.
- HALLER (A.) et HECKEL (E.). Sur l'ibogine, principe actif d'une plante du genre *Tabernamontana*, originaire du Congo. *C. R. Ac. Sc.*, 1901, **133**, p. 850-853.
- HIERN (W. P.). *Catalogue of the African plants collected by Dr F. WELWITSCH in 1853-1861*, Londres, 1898, III, p. 667-668.
- HUCHARD (H.) *ex* POUCHET (G.) et CHEVALIER (J.). Les nouveaux remèdes Sur l'action pharmacodynamique de l'ibogaïne. *Bull. gén. Thérap.*, 1905, **149**, p. 215.
- JUMELLE (H.). Catalogue descriptif des collections botaniques du Musée colonial de Marseille. *Ann. Musée col. Marseille*, 1923, **1**, p. 26.
- KUBORN. Courte note à propos de la maladie du sommeil. *Ac-Roy. Méd. de Belgique*, 22 février 1902, et : *Centralbl für Bakteriologie*, 1902, **31**, R., p. 562-563.
- LAMBERT (M.). Sur l'action physiologique de l'Iboga. *C. R. Soc. Biol.*, 1901, **53**, p. 1096-1097.
- LAMBERT (M.) et HECKEL (E.). Sur la racine d'Iboga et sur l'ibogine. *C. R. Ac. Sc.*, 1901, **133**, p. 1236-1238.
- LAMBERT (M.). Sur les propriétés physiologiques de l'ibogine. *Arch. Intern. Pharmacod. et Thérapie*, 1902, **10**, p. 101-120.
- LANDRIN (A.). De l'Iboga et de l'ibogaïne. *Thèse Doct. Méd.*, Paris, 1905.
- LÉGER (P.-V.). Recherches sur la structure anatomique du tégument séminal des Apocynacées et des Asclépiadacées. *Thèse Doct. Univ. (Pharm.)*, Paris, 1913.
- LE TESTU (G.). Notes sur les cultures indigènes dans l'intérieur du Gabon. *Rev. Bot. appl.*, 1940, **20**, p. 544.
- MASCRÉ (M.). Sur le dosage des alcaloïdes de la lobélie. *Bull. Sc. pharmacol.*, 1930, **37**, p. 209-219.
- MENDOZA DAZA (R.). Etude d'une Apocynacée de Colombie, le « Piñique-Piñique ». *Rauwolfia heterophylla* Roem. et Schult. *Thèse Doct. Univ. (Pharm.)*, Paris, 1940.
- OLIVER (D.) in HOOKER'S. *Icones Plantarum*, London, 1894, **24**, planche 2337.
- PARIS (R.). Sur une Apocynacée africaine, le *Rauwolfia vomitoria* Afz. *Ann. pharm. françaises*, 1943, **1**, p. 138-140.
- PELLEGRIN (F.). La flore du Mayombe d'après les récoltes de M. G. LE TESTU. *Mém. Soc. linnéenne Normandie, Botan.*, 1928, **1**, p. 29.

- PERROT (Em.) et ROUHIER (A.) Le Yocco, nouvelle drogue simple à caféine. *C. R. Ac. Ss.*, 1926, **182**, p. 1491-1496 et : *Bull. Sc. pharmacol.*, 1926, **33**, p. 537-539.
- PHISALIX (M. C.). Action physiologique de l'ibogaïne. *C. R. Soc. Biol.*, 1901, **53**, p. 1077-1081.
- PLANCHON (L.). Produits fournis à la Matière Médicale par la famille des Apocynacées. *Thèse Agrég. Pharm.*, Paris, 1894, p. 9-12.
- POUCHET (G.) et CHEVALIER (J.). Les nouveaux remèdes. Sur l'action pharmacodynamique de l'ibogaïne. *Bull. gén. Thérap.*, 1905, **149**, p. 211-215.
- PRUCKNER (F.) et WITKOP (B.). Die Konstitution einiger Derivate der Harmanreihe im Lichte ihrer U. V.-Spektren. *Ann. der Chemie.* 1943, **554**, p. 127-144.
- RAYMOND-HAMET. Le réactif de WASICKY et son utilisation pour l'identification des alcaloïdes. *Bull. Sc. pharmacol.*, 1926, **33**, p. 518.
- RAYMOND-HAMET. Sur un faux Iboga doué de propriétés pharmacodynamiques très différentes de celles du véritable Iboga. *C. R. Ac. Sc.*, 1939, **209**, p. 523-525.
- RAYMOND-HAMET. Sur deux propriétés physiologiques de l'ibogaïne communes à cet alcaloïde et à la cocaïne. *C. R. Soc. Biol.*, 1940, **133**, p. 426-429.
- RAYMOND-HAMET. Sur un nouveau faux Iboga, physiologiquement actif. *C. R. Ac. Sc.*, 1940, **210**, p. 789.
- RAYMOND-HAMET. Ibogaïne et éphédrine. *C. R. Soc. Biol.*, 1940, **134**, p. 541-544.
- RAYMOND-HAMET. Dissimilitude de l'action physiologique de l'ibogaïne et de celle de la cocaïne. *C. R. Ac. Sc.*, 1940, **211**, p. 285-288.
- RAYMOND-HAMET. Le problème du vrai et des faux Iboga. *Rev. Bot. appl.*, 1940, **20**, p. 251-262.
- RAYMOND-HAMET. L'Iboga, drogue défatigante mal connue. *Bull. Acad. Méd.*, 1941, **124**, p. 243-245.
- RAYMOND-HAMET. Effets intestinaux médiats et immédiats de l'ibogaïne. *C. R. Soc. Biol.*, 1941, **135**, p. 176-179.
- RAYMOND-HAMET. Sur un cas remarquable d'antagonisme physiologique. *C. R. Ac. Sc.*, 1941, **212**, p. 768-771.
- RAYMOND-HAMET. Sur l'ibogaïne. *Bull. Soc. chim. Fr.*, 1942, (5^e s.), **9**, p. 620-622.
- RAYMOND-HAMET. Sur quelques réactions colorées de l'ibogaïne. *Bull. Soc. Chim. biol.*, 1943, **25**, p. 205-210.
- RAYMOND-HAMET. Variabilité des fruits de *Tabernanthe Iboga* H. Bn. *Bull. Soc. bot. fr.*, 1943, **90**, p. 24.
- RAYMOND-HAMET et ROTHLIN (E.). Effets de l'ibogaïne sur quelques organes isolés : intestin grêle de lapin, gros intestin de cobaye, vésicule séminale de cobaye, utérus de lapine, utérus de cobaye. *Arch. intern. Pharmacod. et Thérapie*, 1939, **63**, p. 27-39.
- RINDL (M.) et GROENEWOUD (G.). The chemistry of *Rauwolfia natalensis*. *Trans. Roy. Soc. S. Africa*, 1932, **21**, p. 55-61. Résumé *Chem. Abstracts*, 1933, **27**, p. 1985-1986.

- ROTHLIN (E.) et RAYMOND-HAMET. Effets de l'ibogaïne sur l'utérus isolé de lapine. *C. R. Soc. Biol.*, 1938, **127**, p. 592-594.
- SCHUMANN (K.) in ENGLER et PRANTL. *Die natürlichen Pflanzenfamilien*, Leipzig, IV, (2), 1895, p. 146.
- SÉRO (M^{lle} I.). Une Apocynacée d'Afrique équatoriale, *Tabernanthe Iboga*. Thèse Doct. Univ. (Pharm.), Toulouse, 1944.
- STAPF (O.). Diagnoses Africanæ XII. *Bull. of miscell. Inform.*, 1898, p. 305.
- STAPF (O.). *Apocynaceæ*, in THISELTON-DYER, *Flora of Tropical Africa*, London, 1902, IV, (1), p. 122-125.
- VINCENT (D.) et SÉRO (M^{lle} I.). Recherches biochimiques et pharmacodynamiques sur *Tabernanthe Iboga* H. Bn. 1° Sur l'extraction des principes actifs. Remarques au sujet de l'ibogaïne amorphe; 2° Action des préparations d'Iboga et de l'ibogaïne sur la cholinestérase. *Trav. Membres Soc. Chim. biol.*, 1942, **24**, p. 1352-1357.
- VINCENT (D.) et SÉRO (M^{lle} I.). Action inhibitrice de *Tabernanthe Iboga* sur la cholinestérase du sérum. *C. R. Soc. Biol.*, 1942, **136**, p. 612-614.
- WILDEMAN (E. DE). *Mission LAURENT*, 1903-1904, **1**, p. 538-539.
- WURMAN (M.). Contribution à l'étude expérimentale et thérapeutique d'un extrait de *Tabernanthe Mannii* d'origine gabonaise. Thèse Doct. Méd., Paris, 1939.

